

PCT/JP.2004/011297

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

30.7.2004

REC'D 16 SEP 2004

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2004年 1月30日

出 願 番 号
Application Number: 特願2004-023971
[ST. 10/C]: [JP2004-023971]

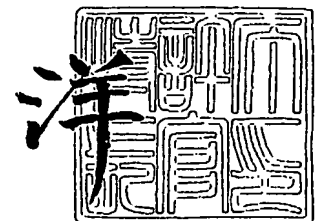
出 願 人
Applicant(s): 日本曹達株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月 3日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3079234

【書類名】 特許願
【整理番号】 03P00112
【提出日】 平成16年 1月30日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/33
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 梅田 信広
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 高田 光正
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 望月 信夫
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 内田 誠一
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
 内
 【氏名】 諸江 寛子
【特許出願人】
 【識別番号】 000004307
 【氏名又は名称】 日本曹達株式会社
 【代表者】 井上 克信
【代理人】
 【識別番号】 100107984
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 廣田 雅紀
【選任した代理人】
 【識別番号】 100102255
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小澤 誠次
【選任した代理人】
 【識別番号】 100118957
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岡 晴子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100123168
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 大▲高▲ とし子
【選任した代理人】
 【識別番号】 100120086
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003-298443

【出願日】 平成15年 8月22日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

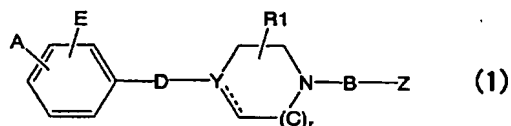
【包括委任状番号】 9700920

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



〔式中、R 1 は、水素原子又は置換されていてもよい C₁-6 アルキル基を表し、Y は、炭素原子又は窒素原子を表し、r は、1 又は 2 を表し、A は、式 (1b)〕

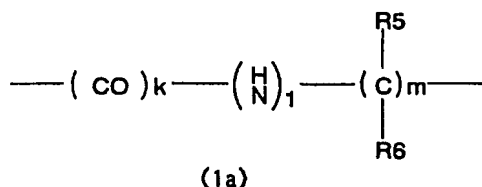
【化 2】



〔式中、R 2 及び R 3 は、それぞれ、水素原子又は G 1 で置換されていてもよい C₁-6 アルキル基を表し、R 4 は、水素原子、G 1 で置換されていてもよい C₁-6 アルキル基、G 1 で置換されていてもよい C₁-6 アルキルカルボニル基、又は G 1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、n は、0 又は 1~3 の整数、p は、0、1 又は 2 の整数を表し、n が 2 以上のとき、R 2 は同一でも相異なってもよく、p が 2 以上のとき、R 3 は同一でも相異なってもよい。〕で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を表し、E は、ベンゼン環の 2 位若しくは 3 位に結合したハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、チオアルコキシ基、ニトロ基、又はシアノ基を表し、

B 及び D は、Y が炭素原子を表すとき、独立して、O、S、又は式 (1a)

【化 3】



〔式中、R 5 及び R 6 は、独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁-6 アルキル基、C₁-6 アルコキシ基、C₂-6 アルケニル基、C₂-6 アルキニル基、C₂-6 アルケニルオキシ基、C₂-6 アルキニルオキシ基、C₁-6 アシルオキシ基、C₃-6 シクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいフェニル基を表し、k 及び 1 は、独立して、0 又は 1 を表し、m は、0 又は 1~15 のいずれかの整数を表す。m が 2 以上のとき、R 5 及び R 6 は、R 5 同士、R 6 同士、及び R 5 と R 6 相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。〕に示す基を表し、

B 及び D は、Y が、窒素原子を表すとき、式 (1a) に示す基を表し、

Z は、G 2 で置換されたクロマン-2-イル基、G 2 で置換されたクロマン-4-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G 2 で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又は G 2 で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G 1 は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基、又はハロゲン原子を表し、

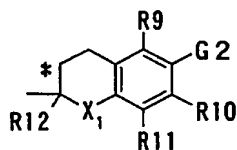
G 2 は、ニトロ基、NHR 7、又は OR 8 (式中 R 7 及び R 8 は、水素原子、C₁-6 アルキルカルボニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾイル基を表す。)を表す。〕

で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩。

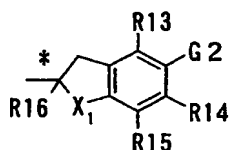
【請求項2】

Zが、式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

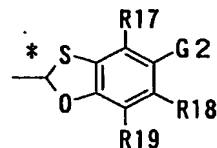
【化4】



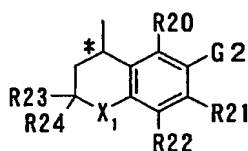
(A)



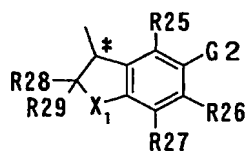
(B)



(C)



(D)



(E)

(式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₉～R₂₉は、独立して水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。)で表される基を示すことを特徴とする請求項1記載のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩。

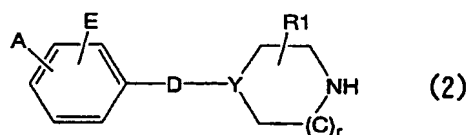
【請求項3】

Aが、ベンゼン環の3位若しくは4位に結合した1-イミダゾリル基又は3位若しくは4位に結合した1-H-ピラゾール-5-イル基を示すことを特徴とする請求項1又は2記載のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式(2)

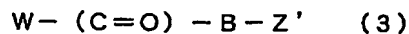
【化5】



(2)

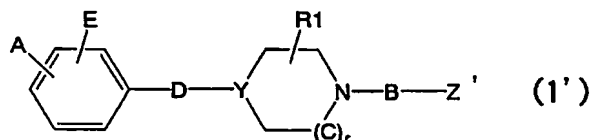
(式中、A、D、E、Y、R₁及びrは、前記式(1)におけるA、D、E、Y、R₁及びrとそれぞれ同じものを表す。)で表されるアミン化合物と、式(3)

【化6】



(式中、Wは、水素原子、水酸基、又はハロゲン原子を表し、Bは、前記式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG₂が、ニトロ基又はOR₈のときのZを表す。)で表される化合物とを反応させる工程1を有することを特徴とする、式(1')

【化 7】

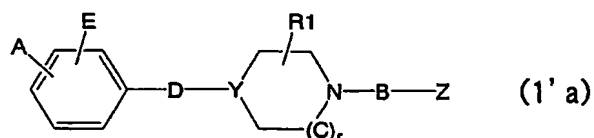


(式中、A、D、E、Y、R1及びrは、式(2)におけるA、D、E、Y、R1及びrとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は、式(3)におけるB及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造法。

【請求項 5】

工程1で得られた式(1')におけるZ'において、置換基G2がニトロ基であるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を還元して置換基G2をNHR7とする工程2aを有することを特徴とする、式(1'a)

【化 8】

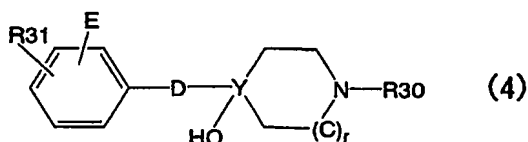


(式中、A、B、D、E、Y、R1及びrは、式(1')におけるA、B、D、E、Y、R1及びrとそれぞれ同じものを表し、Zは、式(1')におけるZ'において、置換基G2がNHR7となった基を表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造法。

【請求項 6】

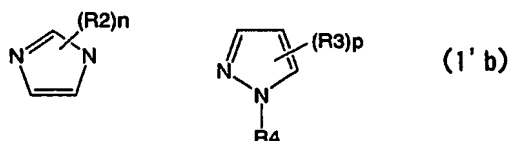
式(4)

【化 9】



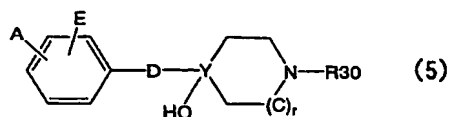
(式中、D、E、及びrは、式(1)におけるD、E、及びrとそれぞれ同じものを表し、Yは炭素原子を表し、R30はアシル基を示し、R31はハロゲン原子を示す。)で表される化合物と、式(1'b)

【化 10】



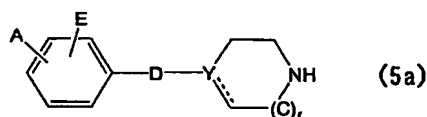
(式中、R2~R4、n及びpは、式(1b)におけるR2~R4、n及びpとそれぞれ同じものを表す。)で表されるイミダゾール化合物又はピラゾール化合物とを、溶媒中、触媒存在下で反応させ、式(5)

【化 1 1】



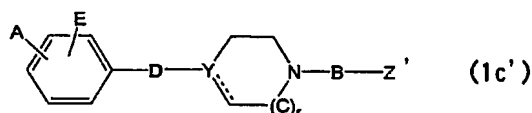
(式中、D、E、Y、R30及びrは、式(4)におけるD、E、Y、R30及びrとそれぞれ同じものを表し、Aは式(1' b)から誘導されるイミダゾリル基又はピラゾリル基す。)で表される化合物を、脱水して式(5a)

【化 1 2】



(式中、A、D、E、Y及びrは、式(5)におけるA、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表す。)で表される化合物を得る工程B1を有することを特徴とする、式(1c')

【化 1 3】

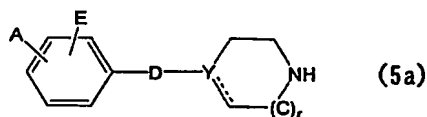


(式中、A、D、E、Y及びrは、式(5a)におけるA、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、Bは、式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法。

【請求項 7】

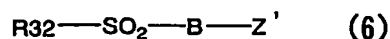
式(5a)

【化 1 4】



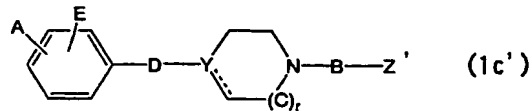
(式中、A、D、E、及びrは式(1)におけるA、D、E、及びrとそれぞれ同じものを表し、Yは炭素原子を表し、R30はアシル基を表す。)で表される化合物と、式(6)

【化 1 5】



(式中、Bは、式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表し、R32は、パーフルオロアルキル基を表す。)で表されるパーフルオロアルカンスルホニル化合物とを、溶媒中で反応させる工程B2を有することを特徴とする、式(1c')

【化16】

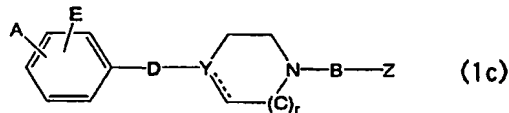


(式中、A、D、E、Y及びrは、式(5a)におけるA、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は、式(6)におけるB及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法。

【請求項8】

工程B2で得られた式(1c')で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を還元する工程B3を有することを特徴とする、式(1c)

【化17】

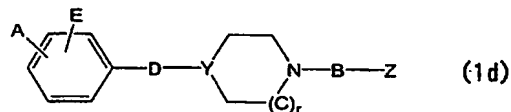


(式中、A、B、D、E、Y及びrは、式(1c')におけるA、B、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、Zは、式(1c')におけるZ'において、置換基G2がNHR7となった基を表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法。

【請求項9】

工程B3で得られた式(1c)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を還元して、式(1d)

【化18】



(式中、A、B、D、E、Y、Z及びrは、式(1c)におけるA、B、D、E、Y、Z及びrとそれぞれ同じものを表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法。

【請求項10】

請求項1~3のいずれか記載のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬。

【請求項11】

請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬。

【請求項12】

網膜の酸化障害が加齢性黄斑変性症又は糖尿病性網膜症であることを特徴とする請求項11記載の網膜の酸化障害抑制薬。

【請求項13】

請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬。

【請求項14】

請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする20-ヒドロエイコサテトラエン酸(20-HETE)シンターゼ阻害薬。

【請求項15】

請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患



治療薬。

【請求項 1 6】

請求項 1 0 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造法及び抗酸化薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物、その製造法、当該化合物を有効成分とする抗酸化薬及びこれを用いた、網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、20-HETE産生阻害薬、腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬や、脳梗塞治療薬に関する。

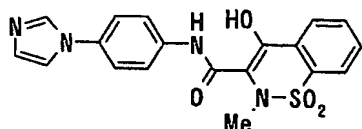
【背景技術】

【0002】

近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化薬及び過酸化脂質生成抑制薬の医薬への応用が種々試みられており、多種の抗酸化薬の研究がなされている（例えば、非特許文献1）。かかる抗酸化薬として、特定のキノン誘導体を含む炎症、感染等に基づくエンドトキシンショックの治療及び予防に用いる医薬組成物（例えば、特許文献1）や、細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用を有する自己免疫疾患の治療及び予防に用いるヒドロキサム酸誘導体（例えば、特許文献2）や、抗酸化剤、ラジカルスカベンジャーとして有用な2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体（例えば、特許文献3～5）等が知られている。また、抗高脂血症作用を有し、動脈硬化症の治療及び予防に有用なイミダゾール系化合物（例えば、特許文献6）や、抗関節炎活性を有する下記式で表されるベンゾチアジンカルボキサミド（例えば、特許文献7）が知られている。

【0003】

【化19】



更に、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体（特許文献8～10参照）や、動脈硬化、肝疾患、脳血管障害等の種々の疾患の予防・治療剤として有用な過酸化脂質生成抑制作用を有するアミノジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献11）や、フェニルアゾール化合物を含む抗高脂血症薬（特許文献12）や、抗酸化防御系が不十分なときに生じる酸化ストレスの結果生じる脂質、タンパク質、炭水化物およびDNAに損傷を有意に改善するジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献13）や、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療及び予防に有効である光学活性アミノジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献14）等が知られている。

【0004】

エネルギー需要が大きいにもかかわらず、その供給が循環血液に依存していることから、脳は虚血に対して極めて脆弱である。種々の原因により脳血流が途絶え脳虚血に陥るとミトコンドリア障害や神経細胞内のカルシウム上昇などが引き金となって活性酸素種が発生し、また、虚血後の血流再開時には酸素ラジカルが爆発的に発生することが知られている。これらの活性酸素種が最終的には脂質、蛋白質、核酸などに対して作用し、それぞれを酸化させ細胞死を引き起こすといわれている。このような病態に対する治療として抗酸化薬があり、日本ではエダラボンが脳保護薬として認可され、用いられている。

【0005】

また、アラキドン酸に代表される不飽和脂肪酸へ酸素を添加するリポキシゲナーゼ（LO）としては、酸素添加部位により、5-LO、8-LO、12-LO及び15-LO等が知られている。このうち5-LOは強力な炎症メディエーターであるロイコトリエンを

合成する初発酵素である。ロイコトリエン類は、喘息、リュウマチ性関節炎、炎症性大腸炎、乾癬等種々の炎症性疾患に関与しており、その制御は、これらの疾患の治療に有用である。12-L_Oや15-L_Oは、アラキドン酸以外にも、リノール酸やコレステロールエステル、リン脂質、低比重リポタンパク質(LDL)とも反応し、その不飽和脂肪酸に酸素添加をすることが知られている(非特許文献2)。マクロファージは、スカベンジャー受容体を介して、酸化修飾されたLDLを無制限に取りこんで泡沫細胞となり、これが、動脈硬化巣形成の最初のステップとなることは広く知られている。12-L_O及び15-L_Oは、マクロファージに高レベルで発現しており、LDLの酸化修飾の引き金として必須であることも明らかにされている(非特許文献3)。これらの制御は、動脈硬化に起因する各種疾患の治療に有用である(特許文献15)。

【0006】

前駆体脂肪酸のアラキドン酸は細胞膜のリン脂質から切り離されると、20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HE_TE)シンターゼにより20-HE_TEとなる。20-HE_TEは、腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが知られており、生体内で重要な生理作用に関わり、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている(非特許文献4~6)。更に、フェニルアゾール誘導体が、20-HE_TEシンターゼの阻害作用を有することが報告されている(特許文献16~18)。

【0007】

また、白内障や黄斑変性症など老化に伴って多発する眼疾患の多くは、フリーラジカル・活性酸素が関連する酸化的ストレスがその発症要因の一つとして考えられている(例えば、非特許文献7~9)。眼組織中で、網膜は水晶体とともに老化の影響を受けやすい組織として知られている(例えば、非特許文献10)。網膜は高級不飽和脂肪酸を多く含むこと、網膜血管及び脈絡膜血管の両方から栄養を受けており、酸素消費が多いこと等から種々のフリーラジカルの影響を受けやすく、例えば太陽光など生涯に亘って受ける光は網膜にとっての酸化ストレスの代表的なものである。地上に到達する太陽光の大部分が可視光線と赤外線とで占められ、そのうち数%含まれる紫外線は可視光線や赤外線に比べ生体との相互作用が強く健康に与える影響が大きい。紫外線は波長の違いにより、UV-A(320~400nm)、UV-B(280~320nm)、UV-C(190~280nm)、に区分され、生体に対する作用や強さが異なっているが、これまで、細胞毒性が特に強い290nm以下の紫外線は成層圏のオゾン層により吸収され、地上にはほとんど到達しないと考えられてきた。しかしながら、近年、環境破壊が原因と考えられるオゾンホール の出現により、地球に到達する紫外線量が増加し、南半球では紫外線が関連する皮膚障害や皮膚がんが急増していることから、網膜に到達するUV-Aの影響により、網膜障害は非常に高くなると考えられている。

【0008】

眼疾患の中で加齢性黄斑変性症は失明度の高い網膜障害であり、アメリカでは1000万人が軽度の症状を呈しており、45万人以上がこの疾病による視覚障害をもっていると考えられている(例えば、非特許文献11)。急激な高齢化社会に突入しているわが国においてもこの疾病の増加が懸念される。黄斑変性症の発症のメカニズムは不明な点が多いが、この病変の進行には網膜での光吸収による過酸化反応が関与しているとの指摘がある(例えば、非特許文献12、13)。また、その発症前期にはドルーゼと言われるリポフスチン様蛍光物質の出現が認められており、リポフスチンは、過酸化脂質の二次的分解産物であるアルデヒドとタンパク質の結合により生成することから、紫外線や可視光線による網膜での脂質過酸化反応が、この網膜障害を誘起する可能性が考えられる。

【0009】

このような抗酸化作用による網膜疾患の予防、治療に有用な特定のジヒドロフラン誘導体を含む網膜疾患治療剤(例えば、特許文献19)や、プロピオニル-L-カルニチン又は薬理学上許容される塩と、カロテノイドを含む網膜の黄斑変性を含む視力及び網膜変化の薬剤(例えば、特許文献20)等が知られている。

- 【特許文献1】特開昭61-44840号公報
【特許文献2】特開平1-104033号公報
【特許文献3】特開平2-121975号公報
【特許文献4】欧州特許出願公開第345593号明細書
【特許文献5】欧州特許出願公開第483772号明細書
【特許文献6】国際公開第95/29163号パンフレット
【特許文献7】独国特許出願公開第DE3,407,505号明細書
【特許文献8】特開昭55-69567号公報
【特許文献9】欧州特許出願公開第324377号明細書
【特許文献10】欧州特許出願公開第458037号明細書
【特許文献11】特開平5-140142号公報
【特許文献12】国際公開第00/006550号パンフレット
【特許文献13】国際公開第96/28437号パンフレット
【特許文献14】特開平6-228136号公報
【特許文献15】特開平2-76869号公報
【特許文献16】国際公開第00/0168610号パンフレット
【特許文献17】特開2004-010513号公報
【特許文献18】国際公開第03/022821号パンフレット
【特許文献19】特開平6-287139号公報
【特許文献20】国際公開第00/07581号パンフレット
【非特許文献1】ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ (J. Amer. Oil Chemists, Soc.), 第51巻、第200頁、1974年、
【非特許文献2】Biochem. Biophys. Acta, 第1304巻、第652項、1996年
【非特許文献3】J. Clin. Invest., 第103巻、第15972項、1999年
【非特許文献4】J. Vascular Research, 第32巻、第79項、1995年
【非特許文献5】Am. J. Physiol., 第277巻、第607項、1999年
【非特許文献6】Physiol. Rev., 第82巻、第131項、2002年
【非特許文献7】アンダーソン (Anderson R. E.), クレッツァー (Kretzer F. L.), ラップ (Rapp L. M.) 「フリーラジカルと眼の疾患」Adv. Exp. Med. Biol., 第366巻、第73頁、1994年
【非特許文献8】ニシゴオリ (Nishigori H.), リー (Lee J. W.), ヤマウチ (Yamauchi Y.), イワツル (Iwatsuru M.) 「発芽鶏胚のグルコチコイド誘発白内障における過酸化脂質変性とアスコルビン酸の効果」Curr. Eye Res., 第5巻、第37頁、1986年
【非特許文献9】トルスコット (Truscott R. J. W.), オーガスチン (Augusteyn R. C.) 「正常又は白内障のヒト水晶体におけるメルカプト基の作用」Exp. Eye Res., 第25巻、第139項、1977年
【非特許文献10】ヒラミツ (Hiramitsu T.), アームストロング (Armstrong D.) 「網膜における脂質過酸化反応に対する抗酸化剤の予防効果」Ophthalmic Research, 第23巻、第196頁、1991年
【非特許文献11】ビタミン広報センター (東京) VICニュースレター、第105巻、第4頁、2002年
【非特許文献12】幸村定昭「白内障と活性酸素・フリーラジカル、活性酸素・フリーラジカル」第3巻、第402頁、1992年
【非特許文献13】ソルバッハ (Solbach U.), ケイハウワー (Keilhauer C.), クナーベン (Knabben H.), ウルフ (Wolf S.) 「加齢性黄斑変性症における網膜自己蛍光像」Retina, 第17巻、第385頁、1997年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳梗塞などの虚血性臓器障害の治療あるいは腎疾患等の酸化的細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供し、更に、酸化、特に光酸化による網膜障害を抑制する網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、20-HETEシンターゼ阻害薬、腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬や、脳梗塞治療薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分でない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか、標的部位到達前に活性を失活してしまうためであると考え、より臓器移行性のよい、特に血液脳関門又は血液網膜関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が所期の目的を達成した。更に、投与経路によらず優れたin vivo抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

更に、本発明者らは、網膜一定線量のUV-Aをラット眼にスポット照射することにより網膜への影響を検討した。黄斑変性症などの失明度の高い網膜疾患の発症前期にはしばしば、過酸化脂質由来アルデヒドとタンパク質との反応生成物によるリポフスチン様の蛍光物質が検出される。UV-A照射眼網膜組織の変化とよく比例する66kDa付近のタンパク質の増加が見られ、このタンパク質は機器分析や無アルブミンラットを使用した検討結果から、アルブミン様物質であることが認められている。In vitro下、網膜組織の自動酸化反応において、アルブミンを共存させることにより、リポフスチン様蛍光物質の有意な増加が認められることから、UV-A照射による網膜組織での一部のタンパク質の異常な増加は網膜での蛍光物質の増加と関係し、網膜障害の引き金となる可能性が高い。本発明者らは、この網膜タンパク質の変化を第一の生化学的指標として、網膜障害抑制薬の検討をこれまでおこなってきた。その過程で、強い抗酸化能を有する本特許化合物が、経口投与により網膜に短時間で移行し、UV-Aスポット照射による66kDaタンパク質の増加を顕著に抑制することが認められた。この結果は、本特許化合物が酸化による網膜障害に対し有効であり、特に、老化に伴って増加する網膜の加齢性黄斑変性症の進行や症状の軽減に有効であることの知見を得て、かかる知見に基づき本発明を完成するに至った。

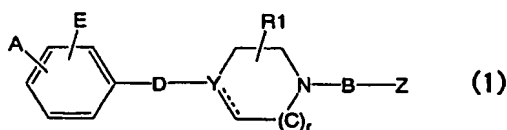
。

【0013】

すなわち本発明は、式(1)

【0014】

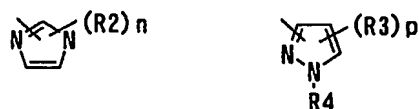
【化20】



【式中、R1は、水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、Yは、炭素原子又は窒素原子を表し、rは、1又は2を表し、Aは、式(1b)

【0015】

【化21】



(1b)

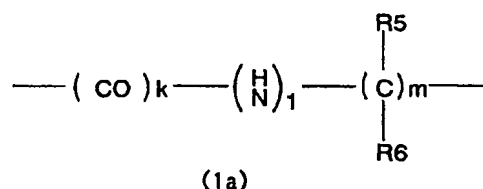
(式中、R2及びR3は、それぞれ、水素原子又はG1で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、R4は、水素原子、G1で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、G

1で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、又はG1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、nは、0又は1～3の整数、pは、0、1又は2の整数を表し、nが2以上のとき、R2は同一でも相異なってもよく、pが2以上のとき、R3は同一でも相異なってもよい。)で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を表し、Eは、ベンゼン環の2位若しくは3位に結合したハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、チオアルコキシ基、ニトロ基、又はシアノ基を表し、

B及びDは、Yが炭素原子を表すとき、独立して、O、S、又は式(1a)

【0016】

【化22】



(式中、R5及びR6は、独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいフェニル基を表し、k及びlは、独立して、0又は1を表し、mは、0又は1～15のいずれかの整数を表す。mが2以上のとき、R5及びR6は、R5同士、R6同士、及びR5とR6相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。)に示す基を表し、

B及びDは、Yが、窒素原子を表すとき、式(1a)に示す基を表し、

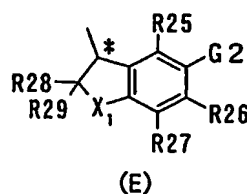
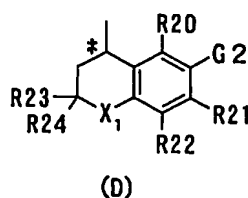
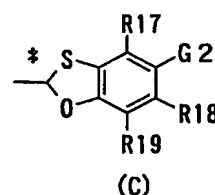
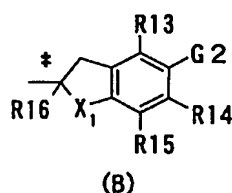
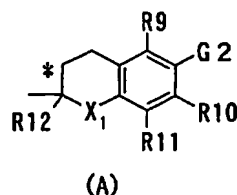
Zは、G2で置換されたクロマン-2-イル基、G2で置換されたクロマン-4-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又はG2で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G1は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基、又はハロゲン原子を表し、

G2は、ニトロ基、NHR7、又はOR8(式中R7及びR8は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾイル基を表す。)を表す。]で表されるピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、好ましくは、Zが、式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

【0017】

【化23】



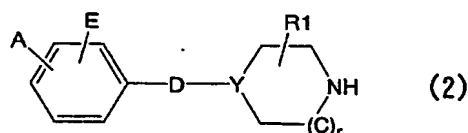
(式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₉～R₂₉は、独立して水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。)で表される基を示すことを特徴とする請求項1記載のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項2)や、Aが、ベンゼン環の3位若しくは4位に結合した1-イミダゾリル基又は3位若しくは4位に結合した1-H-ピラゾール-5-イル基を示すことを特徴とする請求項1又は2記載のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項3)に関する。

【0018】

また、本発明は、式(2)

【0019】

【化24】



(式中、A、D、E、Y、R₁及びrは、前記式(1)におけるA、D、E、Y、R₁及びrとそれぞれ同じものを表す。)で表されるアミン化合物と、式(3)

【0020】

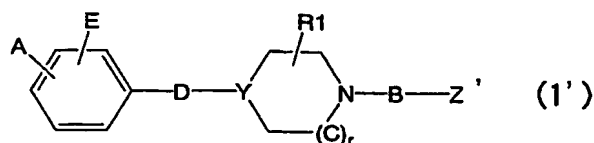
【化25】



(式中、Wは、水素原子、水酸基、又はハロゲン原子を表し、Bは、前記式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式:(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG₂が、ニトロ基又はOR₈のときのZを表す。)で表される化合物とを反応させる工程1を有することを特徴とする、式(1')

【0021】

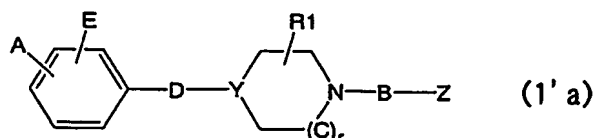
【化26】



(式中、A、D、E、Y、R₁及びrは、式(2)におけるA、D、E、Y、R₁及びrとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は、式(3)におけるB及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造法(請求項4)や、工程1で得られた式(1')におけるZ'において、置換基G₂がニトロ基であるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を還元して置換基G₂をNHR₇とする工程2aを有することを特徴とする、式(1'a)

【0022】

【化27】



(式中、A、B、D、E、Y、R₁及びrは、式(1')におけるA、B、D、E、Y、

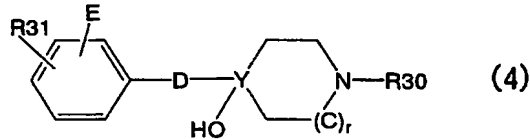
R₁ 及び r とそれぞれ同じものを表し、Z は、式 (1') における Z' において、置換基 G₂ が NH R₇ となった基を表す。) で表されるピペラジン又はピペリジーン-フェニルアゾール化合物の製造法 (請求項 5) に関する。

【0023】

また、本発明は、式 (4)

【0024】

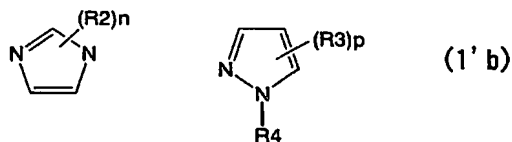
【化28】



(式中、D、E、及び r は、式 (1) における D、E、及び r とそれぞれ同じものを表し、Y は炭素原子を表し、R₃₀ はアシル基を示し、R₃₁ はハロゲン原子を示す。) で表される化合物と、式 (1' b)

【0025】

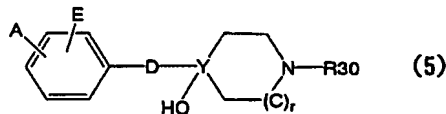
【化29】



(式中、R₂ ~ R₄、n 及び p は、式 (1b) における R₂ ~ R₄、n 及び p とそれぞれ同じものを表す。) で表されるイミダゾール化合物又はピラゾール化合物とを、溶媒中、触媒存在下で反応させ、式 (5)

【0026】

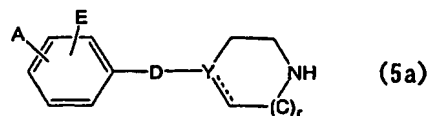
【化30】



(式中、D、E、Y、R₃₀ 及び r は、式 (4) における D、E、Y、R₃₀ 及び r とそれぞれ同じものを表し、A は式 (1' b) から誘導されるイミダゾリル基又はピラゾリル基す。.) で表される化合物を、脱水して式 (5a)

【0027】

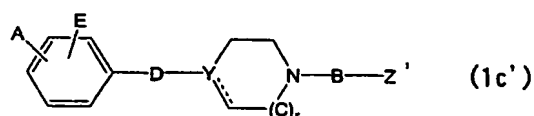
【化31】



(式中、A、D、E、Y 及び r は、式 (5) における A、D、E、Y 及び r とそれぞれ同じものを表す。) で表される化合物を得る工程 B1 を有することを特徴とする、式 (1c')

【0028】

【化32】



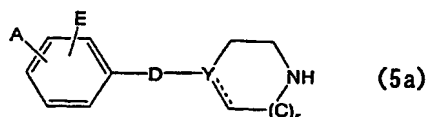
(式中、A、D、E、Y及びrは、式(5a)におけるA、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、Bは、式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法(請求項6)や、

【0029】

式(5a)

【0030】

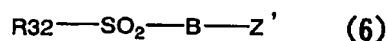
【化33】



(式中、A、D、E、及びrは式(1)におけるA、D、E、及びrとそれぞれ同じものを表し、Yは炭素原子を表し、R30はアシル基を表す。)で表される化合物と、式(6)

【0031】

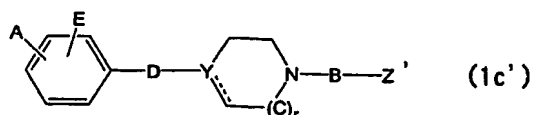
【化34】



(式中、Bは、式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表し、R32は、パーフルオロアルキル基を表す。)で表されるパーフルオロアルカンスルホニル化合物とを、溶媒中で反応させる工程B2を有することを特徴とする、式(1c')

【0032】

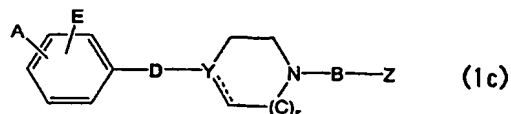
【化35】



(式中、A、D、E、Y及びrは、式(5a)におけるA、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は、式(6)におけるB及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法(請求項7)や、工程B2で得られた式(1c')で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を還元する工程B3を有することを特徴とする、式(1c)

【0033】

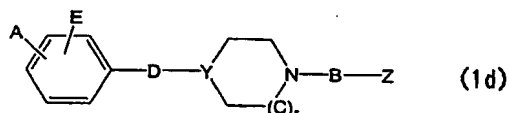
【化 3 6】



(式中、A、B、D、E、Y及びrは、式(1c')におけるA、B、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、Zは、式(1c')におけるZ'において、置換基G2がNHR7となった基を表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法(請求項8)や、工程B3で得られた式(1c)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を還元して、式(1d)

【0034】

【化 3 7】



(式中、A、B、D、E、Y、Z及びrは、式(1c)におけるA、B、D、E、Y、Z及びrとそれぞれ同じものを表す。)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造方法(請求項9)に関する。

【0035】

また、本発明は、請求項1～3のいずれか記載のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬(請求項10)や、請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬(請求項11)や、網膜の酸化障害が加齢性黄斑変性症又は糖尿病性網膜症であることを特徴とする請求項11記載の網膜の酸化障害抑制薬(請求項12)や、請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬(請求項13)や、請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする20-ヒドロエイコサテトラエン酸(20-HETE)シンターゼ阻害薬(請求項14)や、請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬(請求項15)や、請求項10記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬(請求項16)に関する。

【発明の効果】

【0036】

本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳梗塞などの虚血性臓器障害の治療あるいは腎疾患等の酸化的細胞障害による疾病の治療に有効な抗酸化活性を有し、光等の酸化による網膜障害を有効に抑制することができ、本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を含有する優れた抗酸化薬とすることができ、副作用が少ない網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、20-HETEシンターゼ阻害薬、腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬や、脳梗塞治療薬等として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0037】

本発明の式(1)で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物において、式(1)中、R1は、水素原子、又は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状又は分枝状のC₁₋₆アルキル基を表す。かかる直鎖状又は分枝状のC₁₋₆アルキル基は置換基を有していてもよく、C₁₋₆アルキル基の置換基としては、水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、

t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；メルカプト基；メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等の直鎖状又は分枝状のC₁₋₆アルキル基を有するC₁₋₆アルキルチオ基；アミノ基；メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、1-メチルブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ等の直鎖状又は分枝状のC₁₋₆アルキル基を有するC₁₋₆アルキルアミノ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子等を例示することができ、これらのうち、水素原子又はメチル基が好ましい。

【0038】

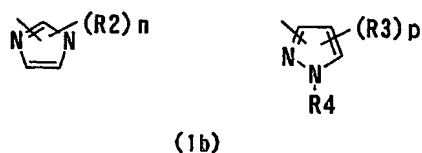
式(1)中、Yは、炭素原子又は窒素原子を表し、rは、1又は2を表し、式(1)で表されるフェニルアゾール系化合物において、ピペリジン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、ピペラジン環、ヘキサメチレンイミン環、ホモピペラジン環等を備えた構造を有する。

【0039】

また、式(1)中、Aが表すイミダゾリル基又はピラゾリル基は式(1b)

【0040】

【化38】



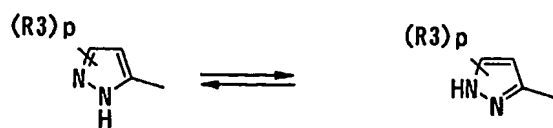
で表され、式(1b)中、R₂及びR₃は、それぞれ、水素原子又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状又は分枝状のC₁₋₆アルキル基を表し、かかるC₁₋₆アルキル基はG₁で置換されてもよい。G₁には、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基、又はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が含まれる。式(1b)中、nは、0又は1～3の整数、pは、0、1又は2の整数を表し、nが2以上のとき、R₂が表す複数の基は同一でも相異なってもよく、また、pが2以上のとき、R₃が表す複数の基は同一でも相異なってもよい。

【0041】

また、式(1b)中、R₄は、水素原子や、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状又は分枝状のC₁₋₆アルキル基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の直鎖状又は分枝状のアルキル基を有するC₁₋₆アルキルカルボニル基又はベンゾイル基を表す。これらC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、ベンゾイル基は上述のG₁で置換されていてもよい。また、R₄が水素原子のとき、ピラゾリル基は下記に示した互変異性構造をとりうる。

【0042】

【化39】



かかる式(1b)で表されるAは、1-イミダゾリル基、1H-ピラゾール-5-イル基、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-5-イル基、1-メチルピラ

ゾール-3-イル基、1-ベンゾイルピラゾール-4-イル基を示すことが好ましく、特に、ベンゼン環の3位又は4位に結合した1-イミダゾリル基又は1-H-ピラゾール-5-イル基であることが好ましい。

【0043】

式(1)におけるEが表すハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができ、低級アルキル基としては、Aが表すアルキル基と同様のものを挙げることができ、アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等を挙げることができ、チオアルコキシ基としては、上記アルコキシ基の炭素が硫黄原子に置換したものを挙げることができる。

【0044】

式(1)におけるB及びDは、Yが炭素原子を表すとき、独立して、O、S、又は式(1a)に示す基を表し、Yが、窒素原子を表すとき、式(1a)に示す基を表す。式(1a)中、R5、R6は、独立して、水素原子；シアノ基；水酸基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状又は分枝状のC₁₋₆アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の直鎖状又は分枝状のC₂₋₆アルケニル基；エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ペンチニル、1-ヘキシニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル等の直鎖状又は分枝状のC₂₋₆アルキニル基；2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ等の直鎖状又は分枝状のC₂₋₆アルケニル基を有するC₂₋₆アルケニルオキシ基；2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ等の直鎖状又は分枝状のC₂₋₆アルキニル基を有するC₂₋₆アルキニルオキシ基；アセトキシ、プロピオニロキシ、ブチロキシ等のC₁₋₆アシルオキシ基；又はフルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、クロロシクロプロピル、ジクロロシクロプロピル、1-メチル-2, 2-ジクロロシクロプロピル、クロロシクロブチル、ジクロロシクロブチル、クロロシクロペンチル、ジクロロシクロペンチル、クロロシクロヘキシル、ジクロロシクロヘキシル、テトラフルオロシクロブチル等のハロゲン原子等を置換基として有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル基；又はフェニル基を表す。かかるフェニル基は、置換基として、水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；を有していてもよい。かかるR5及びR6としては水素原子、メチル基又はフェニル基を表すことが好ましい。

【0045】

式(1a)中、k及びlは、独立して、0又は1を表し、mは、0又は1~15のいずれかの整数を表し、好ましくは、0、1~5のいずれかの整数を表し、mが2以上のとき、R5及びR6はそれぞれ複数存在するが、これらR5及びR6が表す複数の基は、R5同士、R6同士、及びR5とR6相互間において、それぞれ同一又は相異なっている。か

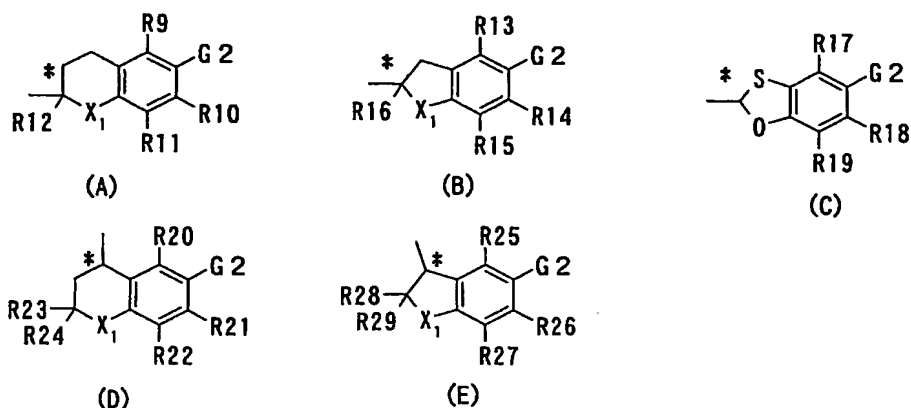
【0046】

式(1)中、Zは、G2で置換されたクロマン-2-イル基、G2で置換されたクロマン-4-イル基、G2で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G2で

置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G 2 で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又は G 2 で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。かかる Z としては、具体的に、式 (A) ~ (E) で表される環状基等を挙げるができる。

【0047】

【化 40】



上記式 (A) ~ (E) 中、* は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₉ ~ R₂₉ は、それぞれ独立して、水素原子、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状又は分枝状の C₁₋₆ アルキル基を表す。

【0048】

また、式 (A) ~ (E) 中、G 2 は、ニトロ基、NHR₇、又は OR₈ を示す。

【0049】

NHR₇ における R₇ と、OR₈ における R₈ は、それぞれ、水素原子；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等の C₁₋₆ アルキルカルボニル基；又はベンゾイル基を表し、ベンゾイル基は、水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等の C₁₋₆ アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等の C₁₋₆ アルキル基；で置換されていてもよい。

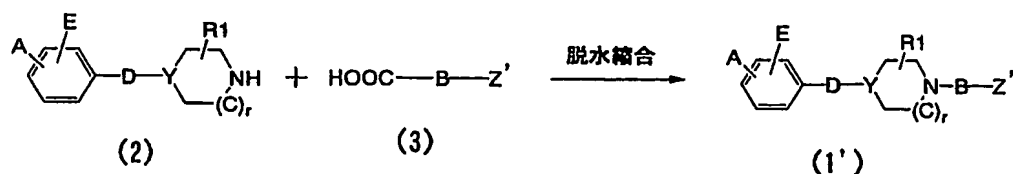
(化合物の製造方法)

本発明の式 (1) で表されるピペラジン又はピペリジーン-フェニルアゾール化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

製造法 1

【0050】

【化 41】



式 (2) 中、A、D、E、Y、R₁ 及び r は、前記式 (1) における A、D、E、Y、R₁ 及び r とそれぞれ同じものを表し、式 (3) 中、B は、前記式 (1) における B と同じ基を表し、Z' は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D) 又は (E) における G 2 が、ニトロ基、又は OR₈ のときの Z を表す。

【0051】

即ち、工程1により、式(3)で示されるカルボン酸と式(2)で示されるアミンとを、常法により脱水縮合させることにより、式(1') (式中、A、D、E、Y、R1及びrは、式(2)におけるA、D、E、Y、R1及びrとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は、式(3)におけるB及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で示される本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を得ることができる。

【0052】

この脱水縮合反応は、適当な縮合剤の存在下に行うことができる。この場合、縮合剤としては、例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン等を用いることができる。

【0053】

また、この反応において、反応系に、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン等を共存させることにより、反応をより速やかに進行させることができる。

【0054】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (以下THFと略記する)、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (以下DMFと略記する)、ジメチルスルホキシド (以下DMSOと略記する)、ピリジン等を挙げることができる。

【0055】

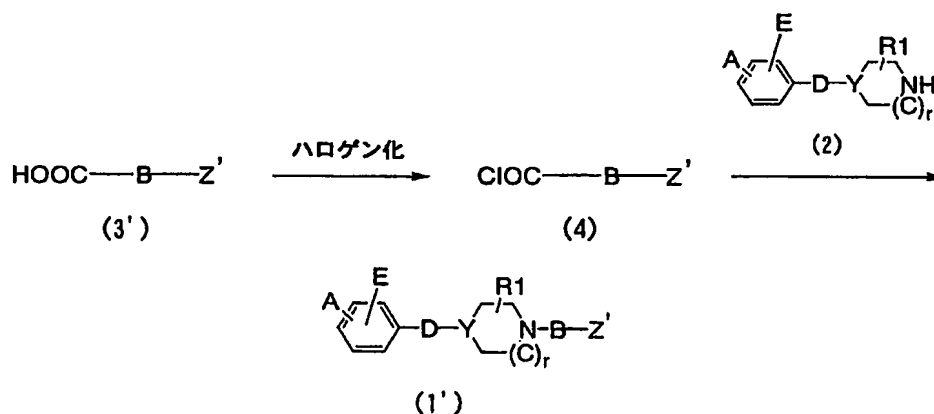
反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。

製造法2

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0056】

【化42】



式(2)中、A、D、E、Y、R1及びrは、前記式(1)におけるA、D、E、Y、R1及びrとそれぞれ同じものを表し、式(3')中、Bは、前記式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式: (A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基、又はOR8のときのZを表す。

【0057】

即ち、式(3')で示されるカルボン酸誘導体を、塩化チオニル、五塩化リン、シュウ酸ジクロリド等のハロゲン化剤を用いて、酸クロリド(4)を得たのち、得られた酸クロリドを不活性有機溶媒中、塩基存在下に、式(2)で示されるアミンと反応させ、式(1') (式中、A、D、E、Y、R1及びrは、式(2)におけるA、D、E、Y、R1及びrとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は、式(3')におけるB及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で示される本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を得ることができる。

び r とそれぞれ同じものを表し、 B 及び Z' は、式(3)における B 及び Z' とそれぞれ同じ基を表す。)で示される本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を得ることができる。

【0058】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を用いることができる。

【0059】

反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(以下DBUと略記する)等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等を挙げることができる。

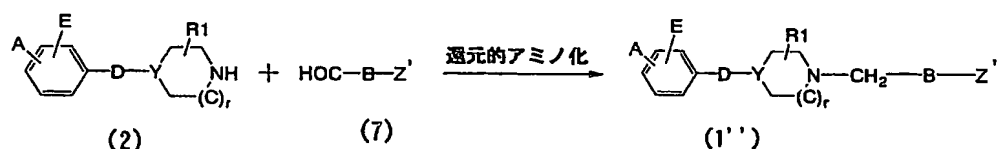
【0060】

反応は、 -15°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

製造法3

【0061】

【化43】



式(2)中、 A 、 D 、 E 、 Y 、 $R1$ 及び r は、前記式(1)における A 、 D 、 E 、 Y 、 $R1$ 及び r とそれぞれ同じものを表し、式(7)中、 B は、式(1)における B と同じ基を表し、 Z' は、前記式:(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)における $G2$ が、ニトロ基、又は $OR8$ のときの Z を表す。

【0062】

即ち、式(7)で示されるアルデヒドと式(2)で示されるアミンとを、常法により還元的アミノ化させることにより、式(1'') (式中、 A 、 D 、 E 、 Y 、 $R1$ 及び r は、式(2)における A 、 D 、 E 、 Y 、 $R1$ 及び r とそれぞれ同じものを表し、 B 及び Z' は、式(7)における B 及び Z' とそれぞれ同じ基を表す。)で示される本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を得ることができる。

【0063】

この還元的アミノ化反応は、適当な酸触媒の存在下、還元剤を添加することにより行うことができる。この場合、酸触媒としては、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、硫酸、塩酸等の無機酸類を挙げることができる。還元剤としては、例えば、 $NaBH_4$ 、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド等を挙げることができる。

【0064】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を挙げることができる。

【0065】

反応は、 -15°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは室温で行われる。

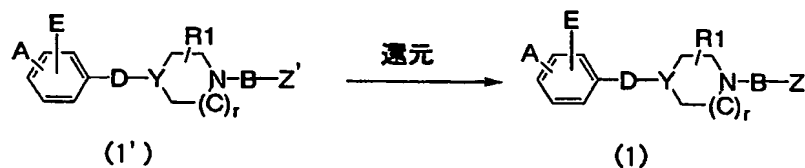
製造法4

本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物であるアニリン化合物は

、以下の方法により製造することができる。

【0066】

【化44】



式(1')中、A、B、D、E、Y、R1及びrは、式(1)におけるA、B、D、E、Y、R1及びrとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表す。

【0067】

即ち、工程2aにより、上記製造法1～3で得られた式(1')で示されるニトロ基を有する本発明のピペラジン又はピペリジンフェニルアゾール化合物を触媒を用いて水素添加を行うことにより、Z'における置換基G2のニトロ基がNH-R7となった式(1)で示される本発明のフェニルアゾール系化合物であるアニリン化合物を得る。

【0068】

触媒としては、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げることができる。

【0069】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0070】

反応は、0℃～溶媒の沸点程度、好ましくは20～80℃で行われる。

製造法5

【0071】

【化45】



式(1')中、A、B、D、E、Y、R1及びrは、式(1)におけるA、B、D、E、Y、R1及びrとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表す。

【0072】

即ち、式(1')で示されるニトロ基を有する本発明のピペラジン又はピペリジンフェニルアゾール化合物を金属触媒と酸を用いて水素添加を行うことにより、Z'における置換基G2のニトロ基がNH-R7となった式(1)で示される本発明のピペラジン又はピペリジンフェニルアゾール化合物であるアニリン化合物を得るものである。

【0073】

金属触媒としては、例えば、塩化第一スズ等を挙げることができる。

【0074】

酸としては、例えば、硫酸、塩酸等を挙げることができる。

【0075】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、T

HF、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類等、及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0076】

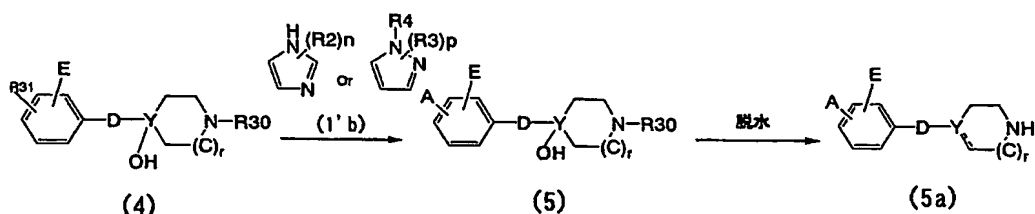
反応は、0℃～溶媒の沸点程度、好ましくは60～80℃で行われる。

製造法 6

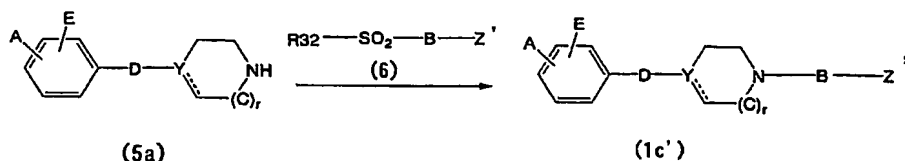
【0077】

【化46】

【工程1】



【工程2】



式(1c')で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の製造は、式(4)で表される化合物と、式(1'b)で表されるイミダゾール化合物又はピラゾール化合物とを、溶媒中で触媒存在下で反応させ、式(5)で表される化合物を脱水して式(5a)で表される化合物を得る工程B1と、式(5a)で表される化合物と、式(6)で表されるパーフルオロアルカンスルホニル化合物とを、溶媒中で反応させる工程B2とを有する方法によることができる。

【0078】

式(1c')中、A、D、E、Y及びrは、式(5a)におけるA、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、Bは、式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表す。式(4)中、D、E、及びrは、式(1)におけるD、E、及びrとそれぞれ同じものを表し、Yは炭素原子を表し、R30はアシル基を示し、R31はハロゲン原子を示す。式(1'b)中、R2～R4、n及びpは、式(1b)におけるR2～R4、n及びpとそれぞれ同じものを表す。式(5)中、D、E、Y、R30及びrは、式(4)におけるD、E、Y、R30及びrとそれぞれ同じものを表し、Aは式(1'b)から誘導されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を示す。式(5a)中、A、D、E、Y及びrは、式(5)におけるA、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表す。式(6)中、Bは、式(1)におけるBと同じ基を表し、Z'は、前記式：(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)におけるG2が、ニトロ基のときのZを表し、R32は、パーフルオロアルキル基を表す。

【0079】

即ち、工程1において原料とされる式(4)で表される化合物において、R30が示すアシル基としてはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等を挙げることができ、R31が示すハロゲン原子としては、臭素原子、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等を挙げることができ、かかる基を有する式(4)と式(1'b)で表されるイミダゾール化合物又はピラゾール化合物との反応は、キシレン、トルエン、メシチレン等のBTX溶媒等の溶媒中で、触媒として1, 10-フェナンスロリンと1, 5-ジフェニル-1, 4-ペンタ

ジエン-3-オンと炭酸セシウムとトリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼンコンプレックス等を用いて行うことができる。反応は、アルゴン気流中、100~150℃等の溶媒の沸点に対応した温度で加熱還流して行い、式(5)で表される生成物を得る。式(5)で表される反応生成物の脱水は、濃塩酸等を用いて加熱還流して行うことができ、反応後、アルカリで中和し、式(5a)で表される化合物を得る。

【0080】

工程2において用いられる式(6)で表されるパーフルオロアルカンスルホニル化合物としては、R32としてトリフルオロメチル基、パーフルオロエチル基等を有するものを挙げることができ、これらのうちトリフルオロメタンスルホニル酸等が好ましい。かかるパーフルオロアルカンスルホニル化合物と、工程1で得られた式(5a)で表される化合物との反応は、アセトニトリル、ジオキサン、THF等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等のBTX系溶媒等の溶媒中で、触媒として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を用い、100~150℃で加熱還流して行うことができる。

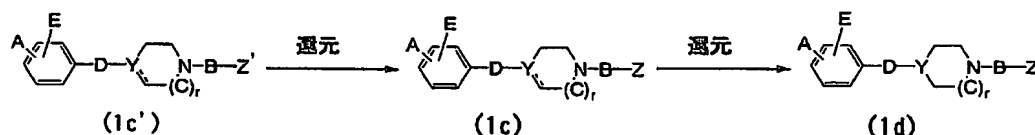
製造法7

本発明のピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物であるアニリン化合物は、以下の方法により製造することができる。

【0081】

【化47】

【工程3】



式(1c)中、A、B、D、E、Y及びrは、式(1c')におけるA、B、D、E、Y及びrとそれぞれ同じものを表し、Zは、式(1c')におけるZ'において、置換基G2がNHR7となった基を表す。式(1d)中、A、B、D、E、Y、Z及びrは、式(1c)におけるA、B、D、E、Y、Z及びrとそれぞれ同じものを表す。

【0082】

即ち、工程3により、工程2で得られた式(1c')で表されるニトロ基を有するピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物を還元し、Z'における置換基G2のニトロ基がNHR7となった式(1c)で表されるフェニルアゾール系化合物を得る。式(1c')で表されるフェニルアゾール系化合物の還元は、塩化第一スズ・2水和物等の触媒を用い酸性溶液中で、100~150℃等の温度に加熱還流をして反応終了後、アルカリで中和する方法等によることができる。

【0083】

更に、工程3により得られた(1c)で表されるフェニルアゾール系化合物を還元して、式(1d)で表されるフェニルアゾール系化合物を得る反応は、パラジウム炭素等の触媒を用い、メタノール、エタノール等のアルコール、酢酸等の有機酸、これらの混合溶媒等の室温又は0~60℃の溶媒中で、水素添加して行うことができる。

【0084】

3-イミダゾール体についても上記と同様な方法で合成することができる。またアミドタイプについても同様な方法で合成することができる。

【0085】

本発明化合物の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

【0086】

なお、式(1)で表される本発明のピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の

範囲に含まれるものである。

【0087】

本発明の式(1)で表されるピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物の薬学的に許容される塩は、式(1)で表されるピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物の塩であって薬学的に許容されるものであれば特に制限されるものではなく、かかる塩として、具体的には、塩酸、硫酸、硝酸、磷酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

【0088】

本発明のピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白(Low density lipoprotein、以下LDLと略記する。)の酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療薬に適用することができると共に、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療薬としても有用である。更に、脳梗塞や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪されるが、本発明のピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物は、その抗酸化活性により種々の活性酸素や過酸化脂質を除去し、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬に適用することができる。また、本発明のピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物は、リポキシゲナーゼ阻害作用及び20-HETEシンターゼ阻害作用を有し、リポキシゲナーゼの作用を阻害することによりアラキドン酸をHETEに変換するのを抑制し、20-HETEシンターゼを阻害することにより20-HETEが産生されるのを抑制することができる。また、本発明の化合物のなかには、ドーパミン放出抑制作用が少なく、パーキンソン様等の副作用を伴う可能性が少ない化合物も含まれる。

【0089】

更に、本発明のピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物は、網膜の酸化障害に起因する疾病、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症、貧血症、白血病、全身性エリテマトーデスや強皮症等の結合組織疾患、テイヤックス(Tay-Sacks)病やフォクトーシュピールマイヤー(Vogt-Spielmeyer)病等の先天代謝異常等の全身疾患に起因する網膜の血管障害や炎症性及び変性病変、また、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈周囲炎等の網膜血管の障害、網膜剥離や外傷に由来する網膜の炎症や変性、加齢黄斑変性症等の加齢に伴う網膜の変性疾患、先天的な網膜変性疾患等の網膜局所の疾患の予防および治療に用いることができ、特に光酸化障害により発症する加齢黄斑変性症や糖尿病性網膜症等の疾患の治療薬として有用である。

(抗酸化薬)

本発明の抗酸化薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のピペラジン又はピペリジン-フェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有するものであれば、特に限定されるものではなく、上記疾病の医薬として、任意の様式で投与することができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮又は経直腸で投与することができ、その形態も、固体、半固体、凍結乾燥粉末又は液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、注射剤、懸濁剤、エアゾル剤、持続放出製剤等とすることができ、正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形とすることができる。

【0090】

また、本発明の抗酸化薬は、有効成分と、慣用の医薬用担体又は賦形剤の他、他の薬剤、アジュバント等を他の成分と反応しない範囲で含有する組成物とすることができる。かかる組成物は、投与様式に応じて、有効成分を1~99重量%、適当な医薬用担体又は賦形剤を99~1重量%含有するものとすることができ、好ましくは、有効成分を5~75

重量%、残部を適当な医薬用担体又は賦形剤とするものである。

【0091】

本発明の抗酸化薬には、投与様式に拘わらず、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、他の成分と反応しない範囲で、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

【0092】

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマシューティカル・サイエンス (Remington's Pharmaceutical Sciences) 第18版、マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルバニア (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania) 1990年刊等に教示される記載に従って製造することができる。

【0093】

本発明の抗酸化薬において、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量は、個人及び処置される疾病の病状により変動される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される1種又は2種以上の塩0.14mg~14.3mg/日とすることができ、好ましくは、体重1kgあたり0.7mg~10mg/日、より好ましくは、体重1kgあたり1.4mg~7.2mg/日とすることができる。例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日10mg~1.0g、好ましくは、1日50mg~700mg、より好ましくは、1日100mg~500mgとなるが、これは飽く迄目安であって、処置の病状によってはこの範囲以外の用量とすることができる。

【0094】

本発明の抗酸化薬の好ましい投与経路は経口であり、経口用の抗酸化薬に適用される賦形剤としては、任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を挙げることができる。また、経口用の抗酸化薬には、希釈剤として、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等を、崩壊剤として、例えば、クロスカルメロースナトリウム又はその誘導体等を、結合剤として、例えば、ステアリン酸マグネシウム等を、滑沢剤として、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等を含むことができる。

【0095】

本発明の抗酸化薬を注射剤とする場合には、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含することが好ましい。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水を用いることができる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート(商品名)等を用いることができる。このような注射剤は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、可溶化ないし溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0096】

また、本発明の抗酸化薬を坐剤とする場合には、担体として体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコール又はポリエチレングリコール(以下PEGと略記する)、具体的には、PEG1000(96%)又はPEG4000(4%)を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩0.5~50重量%を分散したものを挙げることができる。

【0097】

本発明の抗酸化薬を液剤とする場合は、担体として水、食塩水、デキストロース水溶液

、グリセロール、エタノール等を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を0.5～50重量%と共に、任意の医薬アジュバントを溶解、分散させる等の処理を行い、溶液又は懸濁液としたものが好ましい。

(網膜の酸化障害抑制薬)

本発明の網膜の酸化障害抑制薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する抗酸化薬を含有するものであれば、特に限定されるものではなく、投与様式、投与形態、投与量も上記抗酸化薬と同様の様式、形態、投与量とすることができ、また、上記抗酸化薬と同様の製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることができ、賦形剤、崩壊剤、結合剤等や、有効成分と反応しない他の網膜酸化障害抑制薬の1種又は2種以上を適宜加えてもよく、また、上記の他に、他の薬効を有する成分を適宜含有させてもよい。また、投与形態としては、上記抗酸化薬における場合と同様の投与形態の他、点眼剤、眼軟膏剤とすることができる。

【0098】

本発明の網膜の酸化障害抑制薬を点眼剤とする場合は、本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を通常使用される基剤溶媒に加え水溶液又は懸濁液とし、pHを4～10、好ましくは5～9に調整することができる。点眼剤は無菌製品とするため滅菌処理を行なうことが好ましく、かかる滅菌処理は製造工程のいずれの段階においても行うことができる。点眼剤の本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の濃度は、0.001～3% (W/V)、好ましくは0.01～1% (W/V) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により1日1～4回、各数滴等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

【0099】

上記点眼剤には、本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物と反応しない範囲の緩衝剤、等張化剤、防腐剤、pH調整剤、増粘剤、キレート剤、可溶化剤等の各種添加剤を適宜、添加してもよい。かかる緩衝剤としては、例えば、クエン酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、アミノ酸等を挙げることができ、等張化剤としては、例えば、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム等の塩類等を挙げることができ、防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸又はその塩等を挙げることができ、pH調整剤としては、例えば、リン酸、水酸化ナトリウム等を挙げることができ、増粘剤としては、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースやその塩等を挙げることができ、キレート剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等を挙げることができ、可溶化剤としては、例えば、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等を挙げることができる。

【0100】

また、本発明の網膜の酸化障害抑制薬を眼軟膏剤とする場合、本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を通常使用される眼軟膏基剤、例えば、精製ラノリン、白色ワセリン、マクロゴール、プラスチックベース、流動パラフィン等と混合したものとすることができ、無菌製品とするため滅菌処理をしたものが好ましい。眼軟膏剤における本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物の濃度は、0.001～3% (W/W)、好ましくは0.01～1% (W/W) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により1日1～4回等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

【0101】

本発明の網膜の酸化障害抑制薬は、優れた抗酸化作用を有するので、例えば、加齢黄斑

変性症や糖尿病性網膜症等の加齢に伴う網膜の変性疾患の予防および治療に有効である。

【0102】

本発明のリポキシゲナーゼ阻害薬や、20-ヒドロエイコサテトラエン酸(20-HETE)シンターゼ阻害薬、腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬や、脳梗塞治療薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する抗酸化薬を含有するものであれば、特に限定されるものではなく、投与様式、投与形態、投与量も上記抗酸化薬と同様の様式、形態、投与量とすることができ、また、上記抗酸化薬と同様の製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることができ、賦形剤、崩壊剤、結合剤等や、有効成分と反応しない他の網膜酸化障害抑制薬の1種又は2種以上を適宜加えてもよく、また、上記の他に、他の薬効を有する成分を適宜含有させてもよい。また、投与形態としては、上記抗酸化薬における場合と同様の投与形態とすることができる。

【0103】

以下、実施例により本発明のピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

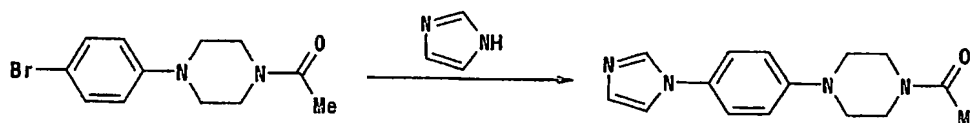
【0104】

[工程1]

1-アセチル-4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジンの製造

【0105】

【化48】



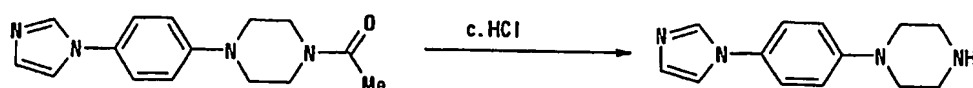
1-アセチル-4-(4-ブロモフェニル)-ピペラジン20. gとイミダゾール7.9 gをキシレン120 mlに懸濁した反応液に、触媒として室温で1,10-フェナンスロリン16.9 gと1,5-ジフェニル-1,4-ペンタジエン-3-オン1.4 gと炭酸セシウム28.9 gとトリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼンコンプレックス1.8 gを加え、アルゴン気流中、125℃で24時間、加熱還流した。反応終了後、反応液に塩化アンモニウム水溶液300 mlを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=3:1からクロロホルム：メタノール=20:1)に付し、目的とする1-アセチル-4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジン15.2 g(融点181-182℃)を得た。

【0106】

1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジン(式(2))の製造

【0107】

【化49】



1-アセチル-4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペラジン15.2 gに濃塩酸100 mlを加え、3時間加熱還流を行った。反応終了後、反応液を冷却し1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し結晶を析出させた。得られた結晶を濾過し、少量の水で水洗、乾燥することで、目的とする1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-ピペ

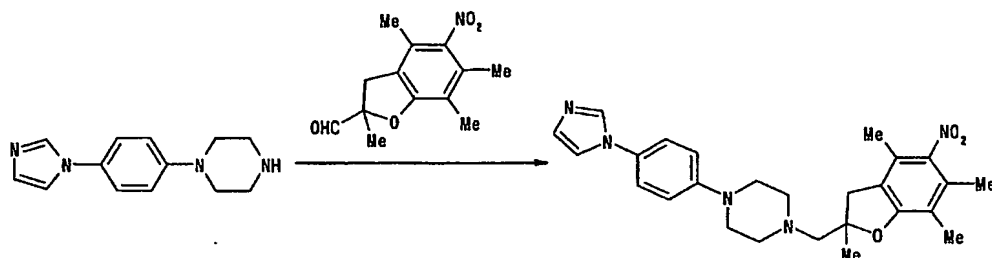
ラジン 12 g (融点 177-180℃) を得た。

【0108】

4-(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)ピペラジン (式 (1')) の製造

【0109】

【化50】



1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)ピペラジン 0.7 g と 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 0.7 g を塩化メチレン 20 ml に溶解し、触媒として酢酸 1 ml を添加し、室温で 30 分撹拌した。得られた反応液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.2 g を添加し、室温で 30 分撹拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的物 1.3 g を得た。

【実施例 2】

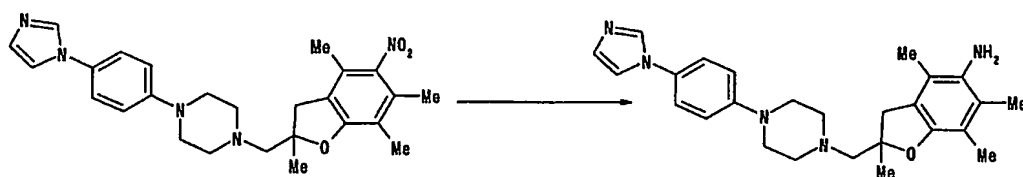
【0110】

【工程 2 a】

4-(±)-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)ピペラジン (式 (1' a)) の製造

【0111】

【化51】



4-(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)ピペラジン 1.3 g にエタノール 30 ml を加え、塩化第一スズ・2水和物 4.4 g と濃塩酸 15 ml を添加し、6 時間加熱還流を行った。反応液を水にあげ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30:1) に付し、目的物 0.5 g 融点 165-167℃ を得た。

【実施例 3】

【0112】

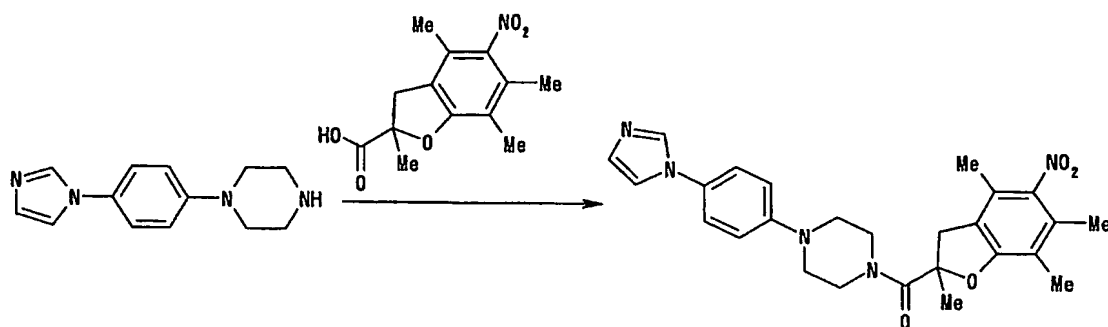
【工程 1】

(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イ

ル) - [4 - (4 - イミダゾール - 1 - イルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル]カルボキ
 サミド (式 (1')) の製造

【0113】

【化52】



1 - (4 - イミダゾール - 1 - イルフェニル) - ピペラジン 0.43 g と 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 5 - ニトロジヒドロベンゾフラン - 2 - カルボン酸 0.5 g を DMF 10 ml に溶解し、この液に 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を 0.44 g、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール塩酸塩 0.31 g、トリエチルアミン 0.23 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別し、水とエーテルで洗浄し、得られた結晶を乾燥させ、目的化合物 0.88 g を得た。

【実施例 4】

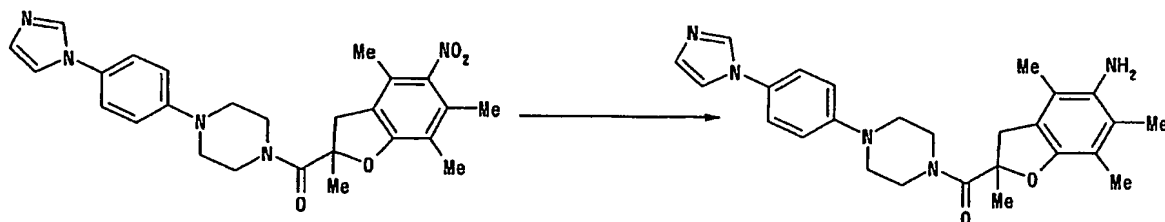
【0114】

[工程 2 a]

(±) - (5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) - [4 - (4 - イミダゾール - 1 - イルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル]カルボキ
 サミド (式 (1' a)) の製造

【0115】

【化53】



オートクレーブに (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) - [4 - (4 - イミダゾール - 1 - イルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル]カルボキ
 サミド 0.88 g と 10% パラジウム炭素 0.5 g にエタノール 10 ml と酢酸 5 ml を加え、水素圧 10 kg/cm² で一晩攪拌した。反応液を水にあげ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) に付し、目的物 0.56 g (融点 189 - 191℃) を得た。

3 - イミダゾール体についても同様な方法で合成することができた。

【実施例 5】

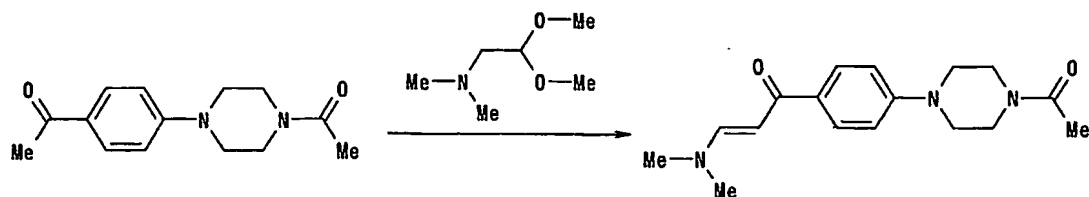
【0116】

[工程 1]

1 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 - ジメチルアミノプロペノンの製造

【0117】

【化54】



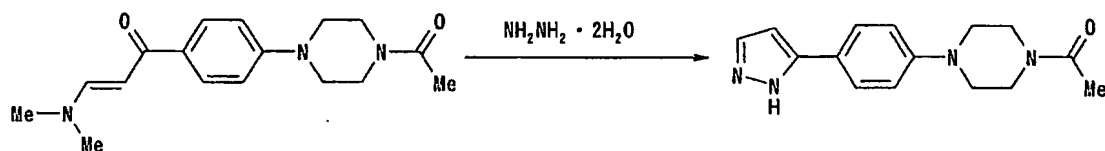
1-アセチル-4-(4-アセチルフェニル)-ピペラジン 5.7 g とジメチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール 24 ml をキシレン 25 ml に溶解し、メタノールを除きながら 18 時間、加熱還流した。反応終了後、反応液を冷却すると結晶が析出し、エーテル-ヘキサン=10:1 で洗浄することで、目的とする 1-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-ジメチルアミノプロペノン 6.3 g を得た。

【0118】

1-アセチル-4-(4-1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジンの製造

【0119】

【化55】



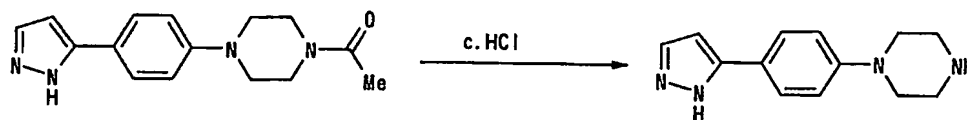
1-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-ジメチルアミノプロペノン 6.3 g と胞水ヒドラジン 1.6 g をエタノール 50 ml に溶解し、触媒として p-トルエンスルホン酸 0.3 g を加え、1 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を冷却すると結晶が析出し、エーテルで洗浄することで、目的とする 1-アセチル-4-(4-1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン 5.1 g (融点 257-259℃) を得た。

【0120】

1-(4-1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン (式(2)) の製造

【0121】

【化56】



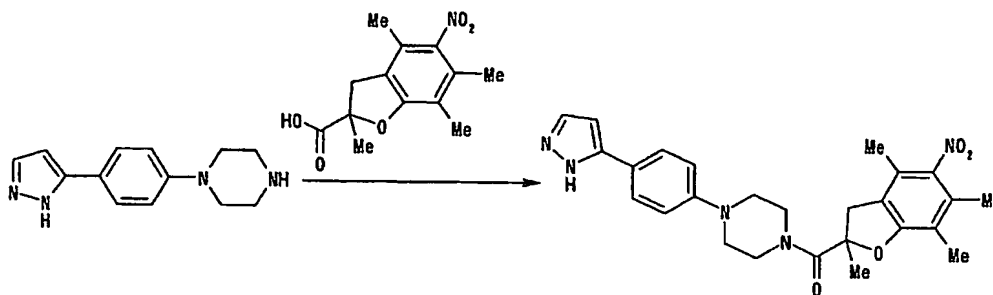
1-アセチル-4-(4-1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン 5.1 g に濃塩酸 60 ml を加え、3 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応液を冷却し 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和して結晶を析出させた。得られた結晶は濾過し、少量の水で水洗、乾燥することで、目的とする 1-(4-1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン 4.3 g (融点 290℃以上) を得た。

【0122】

(±)-(5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン-1-イル]カルボキサミド (式(1')) の製造

【0123】

【化57】



1-(4-(1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン-1-イル)カルボキシル酸 0.38 g と 2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-イルカルボン酸 0.4 g を DMF 10 ml に溶解し、この液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を 0.35 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール塩酸塩 0.25 g、トリエチルアミン 0.19 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別し、水とエーテルで洗浄し、得られた結晶を乾燥させ、目的化合物 0.65 g を得た。

【実施例6】

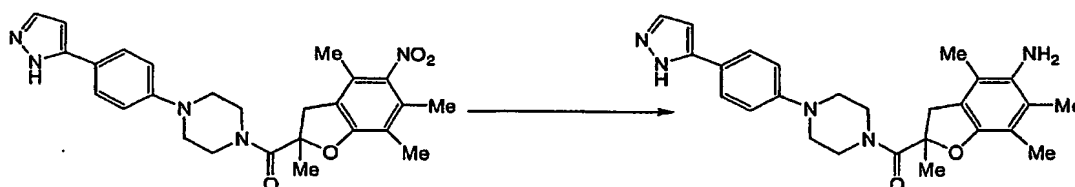
【0124】

【工程2a】

(±)-(5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-(1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン-1-イル)カルボキサミド(式(1'a))の製造

【0125】

【化58】



オートクレープに (±)-(5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-(1H-ピラゾール-5-イルフェニル)-ピペラジン-1-イル)カルボキサミド] 0.65 g と 10%パラジウム炭素 0.2 g にエタノール 5 ml と酢酸 5 ml を加え、水素圧 10 kg/cm² で 2 日間攪拌した。反応液を水にあげ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、目的物 0.25 g (融点 128-130℃) を得た。

3-1H-ピラゾール体についても同様な方法で合成することができた。

【実施例7】

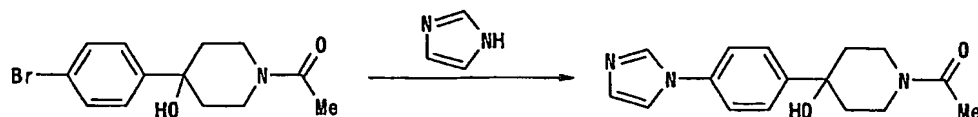
【0126】

【工程B1】

1-アセチル-4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(式(5))の製造

【0127】

【化59】



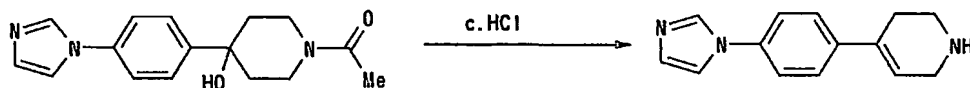
1-アセチル-4-(4-プロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン 3 g とイミダゾール 1.1 g をキシレン 18 ml に懸濁した反応液に、室温で触媒として 1,10-フェナンスロリン 2.4 g と 1,5-ジフェニル-1,4-ペンタジエン-3-オン 0.2 g と炭酸セシウム 4.3 g とトリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) ベンゼンコンプレックス 0.3 g を加え、アルゴン気流中、125℃で24時間、加熱還流した。反応終了後、反応液に塩化アンモニウム水溶液 50 ml を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 3:1 → クロロホルム: メタノール = 20:1) に付し、目的とする 1-アセチル-4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン 2.5 g を得た。

【0128】

4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (式 (5a)) の製造

【0129】

【化60】



1-アセチル-4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン 2.5 g に濃塩酸 30 ml を加え、4時間加熱還流を行う。反応終了後、反応液を冷却し 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンで洗浄、乾燥することで、目的とする 4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 1.5 g (mp 150-153℃) を得た。

【実施例 8】

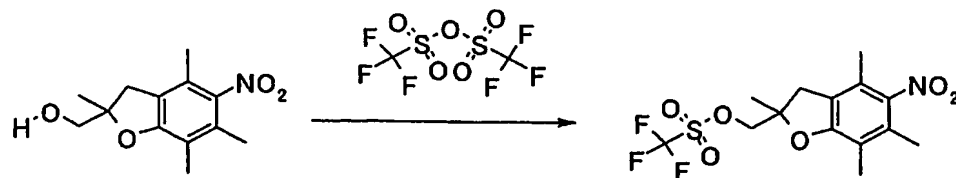
【0130】

【工程 B2】

2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-トリフルオロメタンスルホネート (式 (6)) の製造

【0131】

【化61】



トリフルオロメタンスルホン酸無水物 6.7 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、0℃に冷却した。溶液中に、ジクロロメタン 50 ml に溶解した 2-ヒドロキシメチ

ル-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン 5.0 g とトリエチルアミン 2.4 g を 30 分で滴下した。滴下後、0℃で1時間攪拌後、室温に昇温しさらに1.5時間攪拌した。反応後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で生成し、目的物を7.3 g 得た。

【実施例 9】

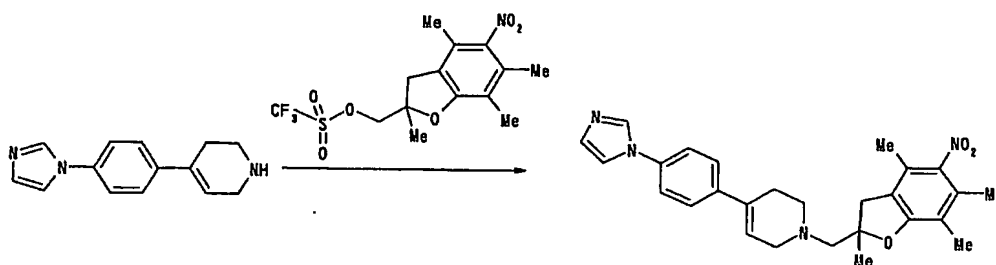
【0132】

[工程 B 2]

4-(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (式 (1c')) の製造

【0133】

【化 6 2】



4-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 0.7 g と 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-トリフルオロメタンスルホネート 1.2 g をアセトニトリル 30 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 0.35 g を加え、24時間加熱還流する。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的物 1.2 g を得た。

【実施例 10】

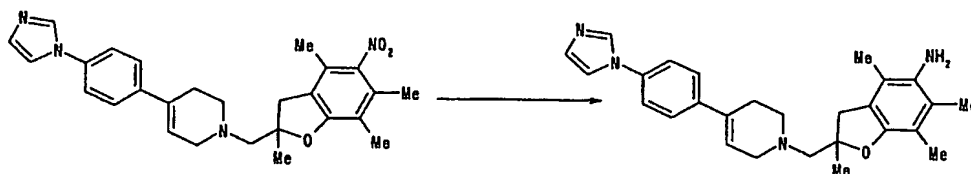
【0134】

[工程 B 3]

4-(±)-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (式 (1c)) の製造

【0135】

【化 6 3】



4-(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 1.2 g にエタノール 30 ml を加え、塩化第一スズ・2水和物 3.6 g と濃塩酸 15 ml を添加し、8時間加熱還流を行う。反応液を水にあげ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）に付し、目的物 0.93 g (m.p 161-163℃) を得た。

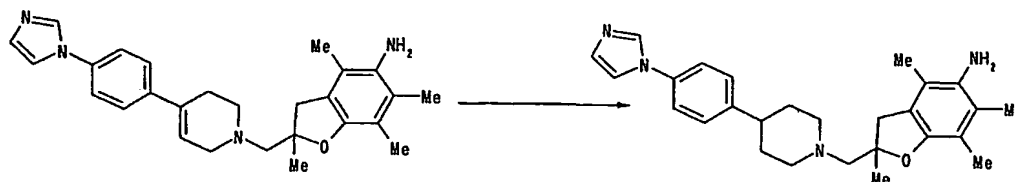
【実施例 11】

【0136】

4-(±)-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)ピペリジン(式(1d))の製造

【0137】

【化 64】



オートクレーブに4-(±)-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-1-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 0.45 g と 10%パラジウム炭素 0.1 g にエタノール 5 ml と酢酸 5 ml を加え、水素圧 10 kg/cm²、50℃で、7時間攪拌した。反応液を水にあげ 1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンで洗浄、乾燥することで、目的物 0.39 g (mp 170-172℃) を得た。

【0138】

3-イミダゾール体についても同様な方法で合成することができる。また、アミドタイプについても同様な方法で合成することができる。

【0139】

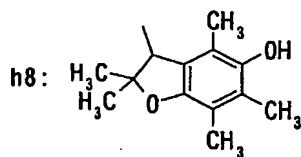
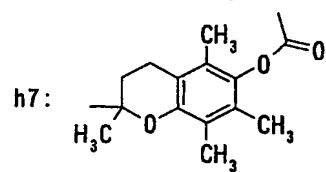
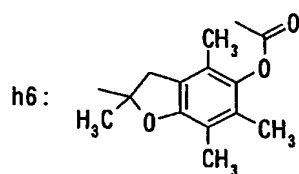
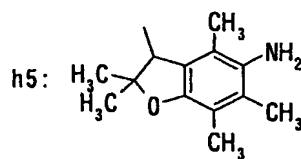
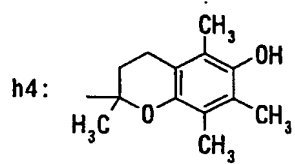
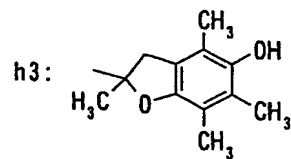
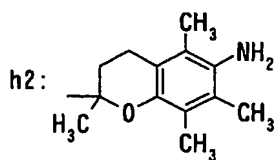
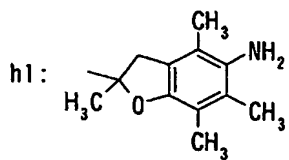
本発明化合物の具体例を表 1 ~ 10 に示す。表中の物理恒数に & NMR と記載した化合物については、表の最後に NMR データーを示した。表中の略号、記号は下記の意味を表す。

【0140】

Me: メチル、Et: エチル、Bu: ブチル、Ph: フェニル、a1: 1-イミダゾリル、a2: 1H-ピラゾール-5-イルを表す。A 欄の、a1、a2 に付した数字は結合するフェニル基の位置を表す。

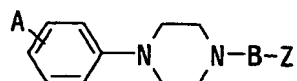
【0141】

【化 6 5】



【0 1 4 2】

【表 1-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
1	4-a1	CO	h1	[189-191]
2	4-a1	CH ₂	h1	[165-167]
3	4-a1	CO	h2	[110-115]
4	4-a1	CH ₂	h2	[65-67]
5	4-a1	CO	h3	[249-251]
6	4-a1	CH ₂	h3	[219-221]
7	4-a1	CO	h4	[218-220]
8	4-a1	CH ₂	h4	[94-98]
9	4-a1	CO	h5	
10	4-a1	CH ₂	h5	[68-70]
11	4-a1	CO	h6	& NMR
12	4-a1	CH ₂	h6	n _D ²⁰ 1.5527
13	4-a1	CO	h7	& NMR
14	4-a1	CH ₂	h7	[176-178]
15	4-a1	CO	h8	[243-246]
16	4-a1	CH ₂	h8	[201-203]
17	3-a1	CO	h1	[90-93]
18	3-a1	CH ₂	h1	[58-60]
19	3-a1	CO	h2	[90-93]
20	3-a1	CH ₂	h2	[146-149]
21	3-a1	CO	h3	
22	3-a1	CH ₂	h3	[148-151]
23	3-a1	CO	h4	
24	3-a1	CH ₂	h4	
25	3-a1	CO	h5	
26	3-a1	CH ₂	h5	[197-198]
27	3-a1	CO	h6	
28	3-a1	CH ₂	h6	& NMR
29	3-a1	CO	h7	
30	3-a1	CH ₂	h7	
31	3-a1	CO	h8	
32	3-a1	CH ₂	h8	
33	4-a2	CO	h1	[128-130]
34	4-a2	CH ₂	h1	[205-207]
35	4-a2	CO	h2	[115-120]
36	4-a2	CH ₂	h2	[110-115]
37	4-a2	CO	h3	& NMR
38	4-a2	CH ₂	h3	
39	4-a2	CO	h4	& NMR
40	4-a2	CH ₂	h4	

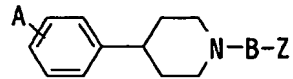
【0143】

【表 1-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
41	4-a2	CO	h5	[94-97]
42	4-a2	CH ₂	h5	
43	4-a2	CO	h6	
44	4-a2	CH ₂	h6	
45	4-a2	CO	h7	
46	4-a2	CH ₂	h7	
47	4-a2	CO	h8	
48	4-a2	CH ₂	h8	
49	3-a2	CO	h1	
50	3-a2	CH ₂	h1	
51	3-a2	CO	h2	
52	3-a2	CH ₂	h2	
53	3-a2	CO	h3	
54	3-a2	CH ₂	h3	
55	3-a2	CO	h4	
56	3-a2	CH ₂	h4	
57	3-a2	CO	h5	
58	3-a2	CH ₂	h5	
59	3-a2	CO	h6	
60	3-a2	CH ₂	h6	
61	3-a2	CO	h7	
62	3-a2	CH ₂	h7	
63	3-a2	CO	h8	
64	3-a2	CH ₂	h8	

【0144】

【表 2-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
65	4-a1	CO	h1	[170-172]
66	4-a1	CH ₂	h1	
67	4-a1	CO	h2	[191-193]
68	4-a1	CH ₂	h2	
69	4-a1	CO	h3	
70	4-a1	CH ₂	h3	
71	4-a1	CO	h4	
72	4-a1	CH ₂	h4	
73	4-a1	CO	h5	
74	4-a1	CH ₂	h5	
75	4-a1	CO	h6	
76	4-a1	CH ₂	h6	
77	4-a1	CO	h7	
78	4-a1	CH ₂	h7	
79	4-a1	CO	h8	
80	4-a1	CH ₂	h8	
81	3-a1	CO	h1	
82	3-a1	CH ₂	h1	
83	3-a1	CO	h2	
84	3-a1	CH ₂	h2	
85	3-a1	CO	h3	
86	3-a1	CH ₂	h3	
87	3-a1	CO	h4	
88	3-a1	CH ₂	h4	
89	3-a1	CO	h5	
90	3-a1	CH ₂	h5	
91	3-a1	CO	h6	
92	3-a1	CH ₂	h6	
93	3-a1	CO	h7	
94	3-a1	CH ₂	h7	
95	3-a1	CO	h8	
96	3-a1	CH ₂	h8	
97	4-a2	CO	h1	
98	4-a2	CH ₂	h1	
99	4-a2	CO	h2	
100	4-a2	CH ₂	h2	
101	4-a2	CO	h3	
102	4-a2	CH ₂	h3	
103	4-a2	CO	h4	
104	4-a2	CH ₂	h4	

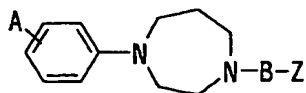
【0145】

【表 2-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
105	4-a2	CO	h5	
106	4-a2	CH ₂	h5	
107	4-a2	CO	h6	
108	4-a2	CH ₂	h6	
109	4-a2	CO	h7	
110	4-a2	CH ₂	h7	
111	4-a2	CO	h8	
112	4-a2	CH ₂	h8	
113	3-a2	CO	h1	
114	3-a2	CH ₂	h1	
115	3-a2	CO	h2	
116	3-a2	CH ₂	h2	
117	3-a2	CO	h3	
118	3-a2	CH ₂	h3	
119	3-a2	CO	h4	
120	3-a2	CH ₂	h4	
121	3-a2	CO	h5	
122	3-a2	CH ₂	h5	
123	3-a2	CO	h6	
124	3-a2	CH ₂	h6	
125	3-a2	CO	h7	
126	3-a2	CH ₂	h7	
127	3-a2	CO	h8	
128	3-a2	CH ₂	h8	

【0146】

【表 3-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
129	4-a1	CO	h1	[85-90]
130	4-a1	CH ₂	h1	[60-65]
131	4-a1	CO	h2	
132	4-a1	CH ₂	h2	[57-60]
133	4-a1	CO	h3	
134	4-a1	CH ₂	h3	
135	4-a1	CO	h4	
136	4-a1	CH ₂	h4	
137	4-a1	CO	h5	
138	4-a1	CH ₂	h5	
139	4-a1	CO	h6	
140	4-a1	CH ₂	h6	
141	4-a1	CO	h7	
142	4-a1	CH ₂	h7	
143	4-a1	CO	h8	
144	4-a1	CH ₂	h8	
145	3-a1	CO	h1	
146	3-a1	CH ₂	h1	[70-75]
147	3-a1	CO	h2	[95-100]
148	3-a1	CH ₂	h2	& NMR
149	3-a1	CO	h3	
150	3-a1	CH ₂	h3	
151	3-a1	CO	h4	
152	3-a1	CH ₂	h4	
153	3-a1	CO	h5	
154	3-a1	CH ₂	h5	
155	3-a1	CO	h6	
156	3-a1	CH ₂	h6	
157	3-a1	CO	h7	
158	3-a1	CH ₂	h7	
159	3-a1	CO	h8	
160	3-a1	CH ₂	h8	
161	4-a2	CO	h1	
162	4-a2	CH ₂	h1	[78-80]
163	4-a2	CO	h2	
164	4-a2	CH ₂	h2	
165	4-a2	CO	h3	
166	4-a2	CH ₂	h3	
167	4-a2	CO	h4	
168	4-a2	CH ₂	h4	

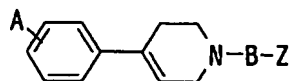
【0147】

【表 3-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
169	4-a2	CO	h5	
170	4-a2	CH ₂	h5	
171	4-a2	CO	h6	
172	4-a2	CH ₂	h6	
173	4-a2	CO	h7	
174	4-a2	CH ₂	h7	
175	4-a2	CO	h8	
176	4-a2	CH ₂	h8	
177	3-a2	CO	h1	
178	3-a2	CH ₂	h1	
179	3-a2	CO	h2	
180	3-a2	CH ₂	h2	
181	3-a2	CO	h3	
182	3-a2	CH ₂	h3	
183	3-a2	CO	h4	
184	3-a2	CH ₂	h4	
185	3-a2	CO	h5	
186	3-a2	CH ₂	h5	
187	3-a2	CO	h6	
188	3-a2	CH ₂	h6	
189	3-a2	CO	h7	
190	3-a2	CH ₂	h7	
191	3-a2	CO	h8	
192	3-a2	CH ₂	h8	

【0148】

【表 4-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
193	4-a1	CO	h1	[161-163]
194	4-a1	CH ₂	h1	
195	4-a1	CO	h2	[149-151]
196	4-a1	CH ₂	h2	
197	4-a1	CO	h3	
198	4-a1	CH ₂	h3	
199	4-a1	CO	h4	
200	4-a1	CH ₂	h4	
201	4-a1	CO	h5	
202	4-a1	CH ₂	h5	
203	4-a1	CO	h6	
204	4-a1	CH ₂	h6	
205	4-a1	CO	h7	
206	4-a1	CH ₂	h7	
207	4-a1	CO	h8	
208	4-a1	CH ₂	h8	
209	3-a1	CO	h1	
210	3-a1	CH ₂	h1	
211	3-a1	CO	h2	
212	3-a1	CH ₂	h2	
213	3-a1	CO	h3	
214	3-a1	CH ₂	h3	
215	3-a1	CO	h4	
216	3-a1	CH ₂	h4	
217	3-a1	CO	h5	
218	3-a1	CH ₂	h5	
219	3-a1	CO	h6	
220	3-a1	CH ₂	h6	
221	3-a1	CO	h7	
222	3-a1	CH ₂	h7	
223	3-a1	CO	h8	
224	3-a1	CH ₂	h8	
225	4-a2	CO	h1	
226	4-a2	CH ₂	h1	
227	4-a2	CO	h2	
228	4-a2	CH ₂	h2	
229	4-a2	CO	h3	
230	4-a2	CH ₂	h3	
231	4-a2	CO	h4	
232	4-a2	CH ₂	h4	

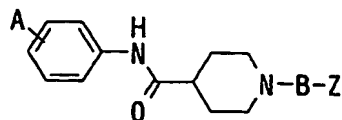
【0149】

【表 4-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
233	4-a2	CO	h5	
234	4-a2	CH ₂	h5	
235	4-a2	CO	h6	
236	4-a2	CH ₂	h6	
237	4-a2	CO	h7	
238	4-a2	CH ₂	h7	
239	4-a2	CO	h8	
240	4-a2	CH ₂	h8	
241	3-a2	CO	h1	
242	3-a2	CH ₂	h1	
243	3-a2	CO	h2	
244	3-a2	CH ₂	h2	
245	3-a2	CO	h3	
246	3-a2	CH ₂	h3	
247	3-a2	CO	h4	
248	3-a2	CH ₂	h4	
249	3-a2	CO	h5	
250	3-a2	CH ₂	h5	
251	3-a2	CO	h6	
252	3-a2	CH ₂	h6	
253	3-a2	CO	h7	
254	3-a2	CH ₂	h7	
255	3-a2	CO	h8	
256	3-a2	CH ₂	h8	

【0150】

【表 5-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
257	4-a1	CO	h1	[232] (decomp.)
258	4-a1	CH ₂	h1	
259	4-a1	CO	h2	
260	4-a1	CH ₂	h2	
261	4-a1	CO	h3	
262	4-a1	CH ₂	h3	
263	4-a1	CO	h4	
264	4-a1	CH ₂	h4	
265	4-a1	CO	h5	
266	4-a1	CH ₂	h5	
267	4-a1	CO	h6	
268	4-a1	CH ₂	h6	
269	4-a1	CO	h7	
270	4-a1	CH ₂	h7	
271	4-a1	CO	h8	
272	4-a1	CH ₂	h8	
273	3-a1	CO	h1	
274	3-a1	CH ₂	h1	
275	3-a1	CO	h2	
276	3-a1	CH ₂	h2	
277	3-a1	CO	h3	
278	3-a1	CH ₂	h3	
279	3-a1	CO	h4	
280	3-a1	CH ₂	h4	
281	3-a1	CO	h5	
282	3-a1	CH ₂	h5	
283	3-a1	CO	h6	
284	3-a1	CH ₂	h6	
285	3-a1	CO	h7	
286	3-a1	CH ₂	h7	
287	3-a1	CO	h8	
288	3-a1	CH ₂	h8	
289	4-a2	CO	h1	
290	4-a2	CH ₂	h1	
291	4-a2	CO	h2	
292	4-a2	CH ₂	h2	
293	4-a2	CO	h3	
294	4-a2	CH ₂	h3	
295	4-a2	CO	h4	
296	4-a2	CH ₂	h4	

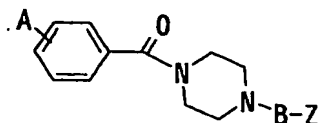
【0151】

【表 5-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
297	4-a2	CO	h5	
298	4-a2	CH ₂	h5	
299	4-a2	CO	h6	
300	4-a2	CH ₂	h6	
301	4-a2	CO	h7	
302	4-a2	CH ₂	h7	
303	4-a2	CO	h8	
304	4-a2	CH ₂	h8	
305	3-a2	CO	h1	
306	3-a2	CH ₂	h1	
307	3-a2	CO	h2	
308	3-a2	CH ₂	h2	
309	3-a2	CO	h3	
310	3-a2	CH ₂	h3	
311	3-a2	CO	h4	
312	3-a2	CH ₂	h4	
313	3-a2	CO	h5	
314	3-a2	CH ₂	h5	
315	3-a2	CO	h6	
316	3-a2	CH ₂	h6	
317	3-a2	CO	h7	
318	3-a2	CH ₂	h7	
319	3-a2	CO	h8	
320	3-a2	CH ₂	h8	

【0152】

【表 6-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
321	4-a1	CO	h1	& NMR
322	4-a1	CH ₂	h1	
323	4-a1	CO	h2	
324	4-a1	CH ₂	h2	
325	4-a1	CO	h3	
326	4-a1	CH ₂	h3	
327	4-a1	CO	h4	
328	4-a1	CH ₂	h4	
329	4-a1	CO	h5	
330	4-a1	CH ₂	h5	
331	4-a1	CO	h6	& NMR
332	4-a1	CH ₂	h6	
333	4-a1	CO	h7	
334	4-a1	CH ₂	h7	
335	4-a1	CO	h8	
336	4-a1	CH ₂	h8	
337	3-a1	CO	h1	
338	3-a1	CH ₂	h1	
339	3-a1	CO	h2	
340	3-a1	CH ₂	h2	
341	3-a1	CO	h3	
342	3-a1	CH ₂	h3	
343	3-a1	CO	h4	
344	3-a1	CH ₂	h4	
345	3-a1	CO	h5	
346	3-a1	CH ₂	h5	
347	3-a1	CO	h6	
348	3-a1	CH ₂	h6	
349	3-a1	CO	h7	
350	3-a1	CH ₂	h7	
351	3-a1	CO	h8	
352	3-a1	CH ₂	h8	
353	4-a2	CO	h1	
354	4-a2	CH ₂	h1	
355	4-a2	CO	h2	
356	4-a2	CH ₂	h2	
357	4-a2	CO	h3	
358	4-a2	CH ₂	h3	
359	4-a2	CO	h4	
360	4-a2	CH ₂	h4	

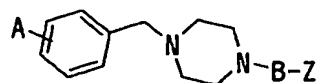
【0153】

【表 6-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
361	4-a2	CO	h5	
362	4-a2	CH ₂	h5	
363	4-a2	CO	h6	
364	4-a2	CH ₂	h6	
365	4-a2	CO	h7	
366	4-a2	CH ₂	h7	
367	4-a2	CO	h8	
368	4-a2	CH ₂	h8	
369	3-a2	CO	h1	
370	3-a2	CH ₂	h1	
371	3-a2	CO	h2	
372	3-a2	CH ₂	h2	
373	3-a2	CO	h3	
374	3-a2	CH ₂	h3	
375	3-a2	CO	h4	
376	3-a2	CH ₂	h4	
377	3-a2	CO	h5	
378	3-a2	CH ₂	h5	
379	3-a2	CO	h6	
380	3-a2	CH ₂	h6	
381	3-a2	CO	h7	
382	3-a2	CH ₂	h7	
383	3-a2	CO	h8	
384	3-a2	CH ₂	h8	

【0154】

【表 7-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
385	4-a1	CO	h1	[245] (decomp.) $n_D^{20.6} 1.5646$
386	4-a1	CH ₂	h1	
387	4-a1	CO	h2	
388	4-a1	CH ₂	h2	
389	4-a1	CO	h3	
390	4-a1	CH ₂	h3	
391	4-a1	CO	h4	
392	4-a1	CH ₂	h4	
393	4-a1	CO	h5	
394	4-a1	CH ₂	h5	
395	4-a1	CO	h6	$N_D^{21.2} 1.5329$
396	4-a1	CH ₂	h6	
397	4-a1	CO	h7	
398	4-a1	CH ₂	h7	
399	4-a1	CO	h8	
400	4-a1	CH ₂	h8	
401	3-a1	CO	h1	
402	3-a1	CH ₂	h1	
403	3-a1	CO	h2	
404	3-a1	CH ₂	h2	
405	3-a1	CO	h3	
406	3-a1	CH ₂	h3	
407	3-a1	CO	h4	
408	3-a1	CH ₂	h4	
409	3-a1	CO	h5	
410	3-a1	CH ₂	h5	
411	3-a1	CO	h6	
412	3-a1	CH ₂	h6	
413	3-a1	CO	h7	
414	3-a1	CH ₂	h7	
415	3-a1	CO	h8	
416	3-a1	CH ₂	h8	
417	4-a2	CO	h1	
418	4-a2	CH ₂	h1	
419	4-a2	CO	h2	
420	4-a2	CH ₂	h2	
421	4-a2	CO	h3	
422	4-a2	CH ₂	h3	
423	4-a2	CO	h4	
424	4-a2	CH ₂	h4	

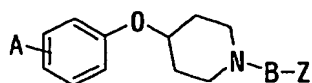
【0155】

【表 7-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
425	4-a2	CO	h5	
426	4-a2	CH ₂	h5	
427	4-a2	CO	h6	
428	4-a2	CH ₂	h6	
429	4-a2	CO	h7	
430	4-a2	CH ₂	h7	
431	4-a2	CO	h8	
432	4-a2	CH ₂	h8	
433	3-a2	CO	h1	
434	3-a2	CH ₂	h1	
435	3-a2	CO	h2	
436	3-a2	CH ₂	h2	
437	3-a2	CO	h3	
438	3-a2	CH ₂	h3	
439	3-a2	CO	h4	
440	3-a2	CH ₂	h4	
441	3-a2	CO	h5	
442	3-a2	CH ₂	h5	
443	3-a2	CO	h6	
444	3-a2	CH ₂	h6	
445	3-a2	CO	h7	
446	3-a2	CH ₂	h7	
447	3-a2	CO	h8	
448	3-a2	CH ₂	h8	

【0156】

【表 8-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
449	4-a1	CO	h1	N _D ^{20.7} 1.5376
450	4-a1	CH ₂	h1	
451	4-a1	CO	h2	
452	4-a1	CH ₂	h2	
453	4-a1	CO	h3	
454	4-a1	CH ₂	h3	
455	4-a1	CO	h4	
456	4-a1	CH ₂	h4	
457	4-a1	CO	h5	
458	4-a1	CH ₂	h5	
459	4-a1	CO	h6	N _D ^{20.7} 1.5307
460	4-a1	CH ₂	h6	
461	4-a1	CO	h7	
462	4-a1	CH ₂	h7	
463	4-a1	CO	h8	
464	4-a1	CH ₂	h8	
465	3-a1	CO	h1	
466	3-a1	CH ₂	h1	
467	3-a1	CO	h2	
468	3-a1	CH ₂	h2	
469	3-a1	CO	h3	
470	3-a1	CH ₂	h3	
471	3-a1	CO	h4	
472	3-a1	CH ₂	h4	
473	3-a1	CO	h5	
474	3-a1	CH ₂	h5	
475	3-a1	CO	h6	
476	3-a1	CH ₂	h6	
477	3-a1	CO	h7	
478	3-a1	CH ₂	h7	
479	3-a1	CO	h8	
480	3-a1	CH ₂	h8	
481	4-a2	CO	h1	
482	4-a2	CH ₂	h1	
483	4-a2	CO	h2	
484	4-a2	CH ₂	h2	
485	4-a2	CO	h3	
486	4-a2	CH ₂	h3	
487	4-a2	CO	h4	
488	4-a2	CH ₂	h4	

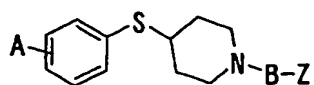
【0157】

【表 8-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
489	4-a2	CO	h5	
490	4-a2	CH ₂	h5	
491	4-a2	CO	h6	
492	4-a2	CH ₂	h6	
493	4-a2	CO	h7	
494	4-a2	CH ₂	h7	
495	4-a2	CO	h8	
496	4-a2	CH ₂	h8	
497	3-a2	CO	h1	
498	3-a2	CH ₂	h1	
499	3-a2	CO	h2	
500	3-a2	CH ₂	h2	
501	3-a2	CO	h3	
502	3-a2	CH ₂	h3	
503	3-a2	CO	h4	
504	3-a2	CH ₂	h4	
505	3-a2	CO	h5	
506	3-a2	CH ₂	h5	
507	3-a2	CO	h6	
508	3-a2	CH ₂	h6	
509	3-a2	CO	h7	
510	3-a2	CH ₂	h7	
511	3-a2	CO	h8	
512	3-a2	CH ₂	h8	

【0158】

【表 9-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
513	4-a1	CO	h1	
514	4-a1	CH ₂	h1	
515	4-a1	CO	h2	
516	4-a1	CH ₂	h2	
517	4-a1	CO	h3	
518	4-a1	CH ₂	h3	
519	4-a1	CO	h4	
520	4-a1	CH ₂	h4	
521	4-a1	CO	h5	
522	4-a1	CH ₂	h5	
523	4-a1	CO	h6	
524	4-a1	CH ₂	h6	
525	4-a1	CO	h7	
526	4-a1	CH ₂	h7	
527	4-a1	CO	h8	
528	4-a1	CH ₂	h8	
529	3-a1	CO	h1	
530	3-a1	CH ₂	h1	
531	3-a1	CO	h2	
532	3-a1	CH ₂	h2	
533	3-a1	CO	h3	
534	3-a1	CH ₂	h3	
535	3-a1	CO	h4	
536	3-a1	CH ₂	h4	
537	3-a1	CO	h5	
538	3-a1	CH ₂	h5	
539	3-a1	CO	h6	
540	3-a1	CH ₂	h6	
541	3-a1	CO	h7	
542	3-a1	CH ₂	h7	
543	3-a1	CO	h8	
544	3-a1	CH ₂	h8	
545	4-a2	CO	h1	
546	4-a2	CH ₂	h1	
547	4-a2	CO	h2	
548	4-a2	CH ₂	h2	
549	4-a2	CO	h3	
550	4-a2	CH ₂	h3	
551	4-a2	CO	h4	
552	4-a2	CH ₂	h4	

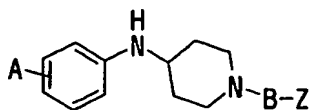
【0159】

【表 9-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
553	4-a2	CO	h5	
554	4-a2	CH ₂	h5	
555	4-a2	CO	h6	
556	4-a2	CH ₂	h6	
557	4-a2	CO	h7	
558	4-a2	CH ₂	h7	
559	4-a2	CO	h8	
560	4-a2	CH ₂	h8	
561	3-a2	CO	h1	
562	3-a2	CH ₂	h1	
563	3-a2	CO	h2	
564	3-a2	CH ₂	h2	
565	3-a2	CO	h3	
566	3-a2	CH ₂	h3	
567	3-a2	CO	h4	
568	3-a2	CH ₂	h4	
569	3-a2	CO	h5	
570	3-a2	CH ₂	h5	
571	3-a2	CO	h6	
572	3-a2	CH ₂	h6	
573	3-a2	CO	h7	
574	3-a2	CH ₂	h7	
575	3-a2	CO	h8	
576	3-a2	CH ₂	h8	

【0160】

【表 10-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
577	4-a1	CO	h1	
578	4-a1	CH ₂	h1	
579	4-a1	CO	h2	
580	4-a1	CH ₂	h2	
581	4-a1	CO	h3	
582	4-a1	CH ₂	h3	
583	4-a1	CO	h4	
584	4-a1	CH ₂	h4	
585	4-a1	CO	h5	
586	4-a1	CH ₂	h5	
587	4-a1	CO	h6	
588	4-a1	CH ₂	h6	
589	4-a1	CO	h7	
590	4-a1	CH ₂	h7	
591	4-a1	CO	h8	
592	4-a1	CH ₂	h8	
593	3-a1	CO	h1	
594	3-a1	CH ₂	h1	
595	3-a1	CO	h2	
596	3-a1	CH ₂	h2	
597	3-a1	CO	h3	
598	3-a1	CH ₂	h3	
599	3-a1	CO	h4	
600	3-a1	CH ₂	h4	
601	3-a1	CO	h5	
602	3-a1	CH ₂	h5	
603	3-a1	CO	h6	
604	3-a1	CH ₂	h6	
605	3-a1	CO	h7	
606	3-a1	CH ₂	h7	
607	3-a1	CO	h8	
608	3-a1	CH ₂	h8	
609	4-a2	CO	h1	
610	4-a2	CH ₂	h1	
611	4-a2	CO	h2	
612	4-a2	CH ₂	h2	
613	4-a2	CO	h3	
614	4-a2	CH ₂	h3	
615	4-a2	CO	h4	
616	4-a2	CH ₂	h4	

【0161】

【表 10-2】

化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
617	4-a2	CO	h5	
618	4-a2	CH ₂	h5	
619	4-a2	CO	h6	
620	4-a2	CH ₂	h6	
621	4-a2	CO	h7	
622	4-a2	CH ₂	h7	
623	4-a2	CO	h8	
624	4-a2	CH ₂	h8	
625	3-a2	CO	h1	
626	3-a2	CH ₂	h1	
627	3-a2	CO	h2	
628	3-a2	CH ₂	h2	
629	3-a2	CO	h3	
630	3-a2	CH ₂	h3	
631	3-a2	CO	h4	
632	3-a2	CH ₂	h4	
633	3-a2	CO	h5	
634	3-a2	CH ₂	h5	
635	3-a2	CO	h6	
636	3-a2	CH ₂	h6	
637	3-a2	CO	h7	
638	3-a2	CH ₂	h7	
639	3-a2	CO	h8	
640	3-a2	CH ₂	h8	

¹H-NMRデータ (重クロロホルム溶媒、内部標準TMS)

単位はδ、なお括弧内の数値はプロトン比を表し、記号はs:シングレット、d:ダブルット、t:トリプレット、q:カルテット、m:マルチプレット、br:ブロード、brs:ブロードシングレットを表す。

化合物 1 1

1.7(s, 3H), 2.0(s, 6H), 2.1(s, 3H), 2.3(s, 3H), 2.9(d, 1H), 3.0-3.4(m, 4H),
3.7(m, 1H), 3.9(m, 2H), 4.0(d, 1H), 4.3(m, 1H), 6.9(d, 2H), 7.2(d, 2H),
7.25(s, 1H), 7.3(s, 1H), 7.8(s, 1H)

化合物 1 3

1.6(s, 3H), 1.8(m, 2H), 1.9(s, 3H), 2.0(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.3(s, 3H)

2.5(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.0-4.2(m, 8H), 6.9(d, 2H), 7.2(d, 2H), 7.25(s, 1H)
7.3(s, 1H), 7.7(s, 1H)

化合物 2 8

1.4(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.97(s, 3H), 2.0(s, 3H), 2.3(s, 3H)
2.6(m, 4H), 2.7(m, 3H), 3.0(d, 1H), 3.1(m, 4H)
6.7(m, 3H), 7.2(m, 3H), 7.7(s, 1H)

化合物 3 7

1.7(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.15(s, 6H), 2.9(d, 1H), 3.0-3.4(m, 4H),
3.7(m, 1H), 3.9(m, 2H), 3.9(d, 1H), 4.2(m, 1H), 6.5(d, 1H), 6.9(d, 2H),
7.55(d, 1H), 7.6(d, 2H)

化合物 3 9

1.6(s, 3H), 1.7(m, 2H), 2.0(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.5-2.6(m, 2H),
2.7-2.8(m, 1H), 3.0-4.2(m, 8H), 6.5(d, 1H), 6.8(d, 2H), 7.1(d, 1H), 7.6(d, 2H)

化合物 1 4 8

1.1(s, 3H), 1.6(m, 1H), 1.8(m, 3H), 1.9(s, 3H), 2.1(s, 6H)
2.5(m, 4H), 2.7(m, 2H), 2.9(m, 2H), 3.5(m, 4H), 6.5(s, 1H)
6.6(m, 2H), 7.1(s, 1H), 7.2(m, 2H), 7.7(s, 1H)

化合物 3 2 6

1.43(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.12(s, 6H), 2.60(s, 2H)
2.5-2.8(m, 4H), 2.80(d, 1H), 3.10(d, 1H), 3.40(br, 2H)
3.75(br, 2H), 4.25(br, 1H), 7.22(s, 1H), 7.30(s, 1H)
7.43(d, 2H), 7.52(d, 2H), 7.90(s, 1H)

化合物 3 3 2

1.43(s, 3H), 2.0(s, 6H), 2.03(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.4-2.8(m, 4H)
2.6(s, 2H), 2.81(d, 1H), 3.0(d, 1H), 3.4(br, 2H), 3.75(br, 2H)
7.22(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.52(d, 2H), 7.90(s, 1H)

【実施例 1 2】

【0 1 6 2】

[製剤の調製]

本発明化合物を含有する製剤を以下の方法により調製した。

【0 1 6 3】

経口剤 (有効成分 1 0 m g 錠)

本発明化合物	1 0 m g
乳糖	8 1 . 4 m g
コンスターチ	2 0 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 6 m g

合計

1 2 0 m g

上記のような組成となるように、本発明化合物 5 0 g、乳糖 4 0 7 g 及びコンスターチ 1 0 0 g を、流動造粒コーティング装置 (大川原製作所 (株) 製) を使用して、均一に混合した。これに、1 0 % ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 2 0 0 g を噴霧して造粒した。乾燥後、2 0 メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム 2 0 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g を加え、ロータリー打錠機 (畑鉄工所 (株) 製) で 7 mm × 8 . 4 R の白杵を使用して、一錠当たり 1 2 0 m g の錠剤を得た。

【実施例 1 3】

【0 1 6 4】

[in vitro 抗酸化脂質作用]

本発明化合物の in vitro 抗酸化脂質作用を、M a l v y らの方法 (Malvy, c., et al.,

）バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications、1980年、第95巻、p. 734-737) に準じて、ラット脳ホモジネートでの過酸化脂質活性の測定により評価した。即ち、ラット脳を摘出し、氷冷下、脳に5倍量のリン酸緩衝—生理食塩水溶液 (pH 7.4) (以下PBSと略記する。) を加え、フッ素樹脂でホモジナイズし、10,000gで20分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに500 μ M システイン及び5 μ M 硫酸第一鉄及び100mM KClを加え、37℃で30分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマロンジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。測定値から本発明化合物の50%阻害濃度 (以下IC₅₀と略記する。) を求めた。結果を表11に示す。本発明化合物はin vitro抗酸化脂質作用を有していることが分かった。

【0165】

【表11】

化合物番号	in vitro 抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC ₅₀ μ M)
1	0.40
2	0.31
18	0.25
4	0.42
対照-1	0.23
対照-2	0.23

【実施例14】

【0166】

[組織移行性]

本発明化合物の組織移行性は、ex vivo抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油 (日光ケミカルズ社製: NIKKOL HCO-60) 生理食塩水溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を、一群3匹のSD系雄性ラット (6週齢) (日光SLC株式会社より入手) に100mg/kgの割合で腹腔内投与した。投与30分後に頸動脈を切断して放血死させ、脳、心臓、腎臓を摘出した。実施例13に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明化合物の各組織における阻害率は対照群 (生理食塩水投与群) と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果を表12に示す。結果から、本発明化合物は組織移行性が高いことが明かである。

【0167】

【表12】

化合物番号	ex vivo 抗過酸化脂質作用 阻害率 (%)		
	脳	心臓	腎臓
1	96	88	95
2	79	93	89
18	77	88	89
4	94	88	90
対照-1	68	59	75
対照-2	45	57	84

【実施例15】

【0168】

[in vivo抗酸化作用]

本発明化合物のin vivo抗酸化作用をジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chme.、1997年、第40巻、p. 559-573) 記載の方法に準じて、塩化第一鉄のマウ

ス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。S1c: ICR系雄性マウス(5週)(日光SLC株式会社より入手)、一群3~7匹を用い、50 mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5 μ l投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分行い、表13に示す症状から60分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液又は1%ポリエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60)生理食塩水溶液に溶解又は懸濁し、塩化第一鉄投与30分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の50%阻害用量(以下ID₅₀と略記する)は対照群(生理食塩水投与群)のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果を表14に示す。結果から、本発明化合物はin vivo抗酸化作用を有することが分かった。

【0169】

【表13】

スコア	症状
0	正常
1	下腹部又は後躯端を頻繁に噛む
2	以下の変化が少なくとも1つ認められる ① 回転しつつ後躯を頻繁に噛む ② 外部刺激に対する過敏反応及び攻撃反応 ③ 振戦
3	間代性痙攣
4	強直性痙攣又は後躯麻痺
5	死亡

【0170】

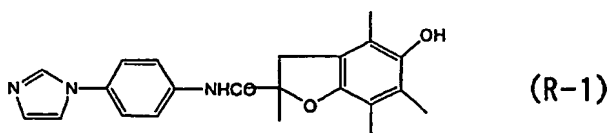
【表14】

化合物番号	in vivo 抗酸化作用 50%阻害用量 (ID ₅₀ mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
1	4.4	19
2	27	13
18	4.7	7.4
4	6.2	13
R-1	>30	>30
R-2	20	53

対照として国際公開第00/006550号に記載された下記式に示す化合物(R-1)、(R-2)を用いた。

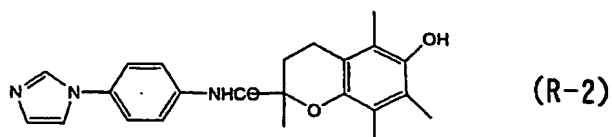
【0171】

【化66】



【0172】

【化67】



【実施例16】

【0173】

[網膜移行性]

本発明化合物の網膜移行性を評価した。一群3匹のSD系雄性ラット(6週齢)に、0.1N塩酸溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油(NIKKOL HCO-60)溶液に溶解或いは懸濁した試験化合物を経口投与し、30分後に両眼を摘出し、氷冷下で網膜を分離した。網膜を氷冷下、0.1Mトリス-塩酸緩衝液(pH7.4)中、ポリトロン微量ホモジナイザー(NS-310E:日音医理科器機社製)で、5%ホモジネート液を調製し、37℃で、1時間自動酸化させ、生成した過酸化脂質をチオバルビツール酸法(真杉ら、ビタミン51、21-29、1977)で定量した。各投与量における阻害率から30%阻害する投与量(ID₃₀)を求めた。その結果を表15に示す。結果から、本発明化合物はex vivo網膜過酸化脂質生成抑制作用を有し、網膜移行性が高いことが分かった。

【0174】

【表15】

化合物番号	ex vivo 網膜における抗過酸化脂質作用 30%阻害濃度 (ID ₃₀ mg/kg, 経口投与.)
2	5.7
18	12
4	6.5

【実施例17】

【0175】

[66kDaタンパク質の増加抑制作用]

本発明化合物の紫外線照射ラット網膜中の66kDaタンパク質の増加抑制作用を評価した。Wistar系雄性ラット(7~9週齢)に、試験化合物を0.1N塩酸溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油(NIKKOL HCO-60)溶液に溶解或いは懸濁して経口投与し、30分後に右眼にUVスポット光源を用いて、UV-A(12mW/cm²)を30分間照射した。また、左眼は照射せずにコントロールとした。UV-A照射中及び前後2時間以内は、室内光を遮断した環境でラットを飼育した。照射48時間後に網膜を分離し、実施例16記載したと同様の方法で、5%ホモジネート液を調製した。網膜タンパク質の変化は、Lammliの方法(Nature, 277, 680-685, 1970)に準じ、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動を行った。即ち、濃縮ゲルは4.5%ゲル(pH6.8)を、分離ゲルは、10%(pH8.8)を用いて泳動用緩衝液(25mMトリス、192mMグリシン0.1%SDS)、20mM定電流(limit 300V)で泳動した。泳動後、ゲル15%TCA、次いでエタノール:酢酸:水(25:8:65)で固定し、0.25%クマシブプリリアントブルーR-250を含むエタノール:酢酸:水(9:2:9)で染色した。その後、エタノール:酢酸:水(25:8:65)で脱色し、泳動後の66kDaタンパク質をデンストグラフにより解析した。試料中のタンパク質量は、Lowry法で求めた。結果を表16に示す。結果から、本発明化合物は66kDaタンパク質の増加を顕著に抑制することが分かった。

【0176】

【表 16】

化合物番号 (N=3)	紫外線照射ラット網膜中の 66 kDa タンパク質比 (右眼: 照射/左眼: 非照射)
正常群	1
対照群	2.51
18 (10mg/kg, p.o.)	1.50

【実施例 18】

【0177】

[5-リボキシゲナーゼ (5-L O) 及び 15-リボキシゲナーゼ (15-L O) 阻害作用]

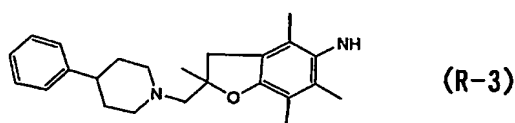
5-L O 阻害活性は Carter ら (Carter G.W, et al, J. Pharmacol. Exp. Ther.: 256, 929-37, 1991) の方法を一部改変して測定した。即ち、ハンス溶液中でヒト末梢血単核細胞と DMSO (最終濃度は 1%) に溶解した試験化合物をプレインキュベーション (37℃、15分) した後、さらに 30 μ M A23187 を加えインキュベーション (37℃、30分) した。その結果生成するロイコトリエン B₄ をエンザイムイムノアッセイによって定量し、その値から試験化合物の 5-L O に対する 50% 生成抑制濃度 (μ M) を算出した。結果を表 17 に示す。

【0178】

15-L O 阻害活性は Auerbach ら (Auerbach B. J, et al, Anal. Biochem.: 201, 375-80, 1992) の方法を一部改変して測定した。即ち、ウサギ網状赤血球より得た 15-L O と DMSO (最終濃度は 1%) に溶解した試験化合物をリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中でプレインキュベーション (4℃、15分) した後、256 μ M リノレイン酸を加えさらにインキュベーション (4℃、10分) した。その結果生成する 15-HETE を分光測光法 (OD_{660nm}) によって定量し、その値から試験化合物の 15-L O に対する 50% 生成抑制濃度 (μ M) を算出した。結果を表 17 に示す。対照薬として下記式に示す化合物 (R-3)、(R-4) (edarabone) を用いた。

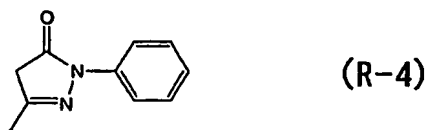
【0179】

【化 68】



【0180】

【化 69】



結果から、本発明化合物は 5-リボキシゲナーゼ (5-L O) 及び 15-リボキシゲナーゼ (15-L O) 阻害作用を有することが分かった。

【0181】

【表 17】

化合物番号	リボキシゲナーゼ阻害作用 50%阻害用量 (IC_{50} μM)	
	5-LO	15-LO
18	2.55	1.54
34	0.162	5.56
R-3	>10(34%)	3.26
R-4	>10(32%)	5.57

【実施例 19】

【0182】

[急性経口毒性]

雄性マウスに本発明化合物の一回用量を経口投与した後、7日間観察し死亡率を求めた。結果を表18に示す。対照薬として下記式に示す化合物(R-3)を用いた。結果から本発明化合物は急性経口毒性が低いことが分かった。

【0183】

【表 18】

化合物番号	マウス急性経口毒性 (LD_{50} mg/kg)
18	>1000
R-3	<300

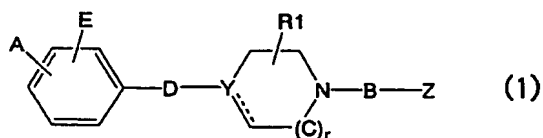
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化的細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供し、更に、酸化、特に光酸化による網膜障害を抑制する網膜の酸化障害抑制薬を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、R₁は水素原子等を表し、Yは炭素原子又は窒素原子を表し、rは1又は2を表し、Aは特定のイミダゾリル基又はピラゾリル基を表し、B及びDは、Yが炭素原子を表すとき独立してO、S、又は-(CO)_k-(NH)_l-(C(R₅)(R₆))_m-(1a) (式中、R₅及びR₆は独立して水素原子等を表し、k及びlは独立して0又は1を表し、mは0又は1～15のいずれかの整数を表す。)に示す基を表し、Yが窒素原子を表すとき式(1a)に示す基を表し、ZはG₂で置換されたクロマン-2-イル基等を表す。]で表されるピペラジン又はピペリジーンフェニルアゾール化合物を有効成分とする。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-023971
受付番号	50400159884
書類名	特許願
担当官	鈴木 夏生 6890
作成日	平成 16 年 2 月 4 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000004307
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号
【氏名又は名称】	日本曹達株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】	100107984
【住所又は居所】	東京都港区赤坂二丁目 8 番 5 号 若林ビル 3 階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	廣田 雅紀

【選任した代理人】

【識別番号】	100102255
【住所又は居所】	東京都港区赤坂二丁目 8 番 5 号 若林ビル 3 階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	小澤 誠次

【選任した代理人】

【識別番号】	100118957
【住所又は居所】	東京都港区赤坂二丁目 8 番 5 号 若林ビル 3 階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	岡 晴子

【選任した代理人】

【識別番号】	100123168
【住所又は居所】	東京都港区赤坂 2 丁目 8 番 5 号 若林ビル 3 階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	大▲高▼ とし子

【選任した代理人】

【識別番号】	100120086
【住所又は居所】	東京都港区赤坂 2 丁目 8 番 5 号 若林ビル 3 階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	▲高▼津 一也

特願 2 0 0 4 - 0 2 3 9 7 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 4 3 0 7]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号

氏 名 日本曹達株式会社